Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Berlin
Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Sauerbruch

Über Osteogenesis imperfecta congenita und Osteopsathyrosis

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von
Hans Harnasch
aus Stettin

Berlin 1934

117

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Berlin
Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Sauerbruch

Über Osteogenesis imperfecta congenita und Osteopsathyrosis

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin
vorgelegt von
Hans Harnasch
aus Stettin

Berlin 1934

Tag der Promotion: 20. Dez. 1934

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Gocht

Referent: Privatdoz. Dr. Rütz

Korreferent: Geheimrat Prof. Dr. Sauerbruch

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550810_0174

Über Osteogenesis imperfecta congenita und Osteopsathyrosis idiopathica.

Die Osteogenesis imperfecta congenita und die Osteopsathyrosis idiopathica, die ihre Namen nach dem hervorstechendsten Symptom, nämlich der Knochenbrüchigkeit, haben, bieten nach den neueren Untersuchungen ein einheitliches Krankheitsbild dar, das im ersten Falle bei Föten und Neugeborenen, im zweiten bei Kindern, selten bei Erwachsenen auftritt.

Lange Zeit wurden beide als vollkommen verschiedene Knochenaffektionen angesehen, bis Looser 1906 auf Grund seiner Untersuchungen die Identität beider Krankheitsbilder erkannte und vorschlug, sie mit einem gemeinsamen Namen, nämlich Osteogenesis imperfecta, zu bezeichnen und von einer Osteogenesis imperfecta congenita bzw. tarda zu sprechen. Diese Auffassung fand aber neben einer großen Zahl von Anhängern (Sumita, K. H. Bauer, Hart u. a.) bei anderen Autoren, an deren Spitze von Recklinghausen und Axhausen standen, eine energische Ablehnung. Heute ist die Ansicht Loosers allgemein anerkannt.

Obwohl beide Krankheitsbilder fast 100 Jahre bekannt sind — die Osteopsathyrosis idiopathica wurde 1833 von Lobstein, die Osteogenesis imperfecta 1849 von Vrolik zuerst beschrieben —, ist die Ätiologie trotz zahlreicher Untersuchungen und Beobachtungen noch immer in Dunkel gehüllt.

An den Beginn der genaueren Betrachtungen der beiden Krankheitsbilder und ihrer Beziehungen zueinander möchte ich einige Geburts- bzw. Krankengeschichten stellen, die ich, soweit es mir möglich war, durch Fragebogen bzw. Untersuchungen ergänzt habe.

Die ersten 3 Geburtsgeschichten stammen aus dem Cecilienhaus Charlottenburg.

I. Y. R. Mutter II. para. Vorzeitiger Blasensprung. Der untersuchende Arzt und die Hebamme stellten einen vorangehenden weichen Teil fest und dachten an eine noch stehende Fruchtblase. 14 Stunden nach Blasensprung Spontangeburt eines gleich schreienden Mädchens in l. H. H. L. Das Kind zeigte verkrümmte und deformierte Extremitäten und ist nach etwa ½ Jahr an einer nicht mehr feststellbaren Ursache gestorben.

Die Moulage dieses Kindes zeigt einen Hydrocephalus von 43 cm Umfang. Die Ohren sind schräg nach unten gestellt. Die Extremitäten sind kurz, vollkommen unproportioniert und zeigen starke Verbiegungen.

Besonders stark sind die Oberarme und Ober- und Unterschenkel verbogen. Die Hände hängen gleichsam als Anhängsel an den Unterarmen. Die Oberschenkel erscheinen abnorm kurz, und die Unterschenkel lassen eine fast rechtwinklig nach hinten bestehende Verbiegung erkennen.

Das Skelett: Schädel groß, außerordentliche weite große Fontanelle, die kleine Fontanelle etwa 10-Pfennigstück-groß. Gesichtsschädel und Schulterblätter zeigen keinen pathologischen Befund. Die Schlüsselbeine sind stark s-förmig gekrümmt. Die Rippen weisen, besonders an der Innenfläche, zahlreiche mit Callus versehene Stellen auf, die ihnen ein „perlschnurartiges" Aussehen geben. Die Oberarme sind stark nach vorn konvex verbogen, der re. um etwa 90°. Die Unterarme weisen ebenfalls die Verbiegungen auf, die aber bedeutend geringer sind. Die Oberschenkel sind rechtwinkelig nach vorn abgeknickt, der Knochen ist plump und dick, mit rauher Oberfläche. An einigen Stellen fehlt die sonst sehr dünne Corticalis. Die Unterschenkel sind ebenfalls rechtwinklig nach vorn konvex verbogen. Hand- und Fußknochen lassen makroskopisch keine Veränderungen gegenüber der Norm erkennen.

An etwa 50 Stellen konnte ich Spuren von Frakturen finden, doch müssen es bedeutend mehr gewesen sein, da die stark deformierten Oberarme sowie Ober- und Unterschenkel eine genaue Zählung nicht zuließen.

II. G. K. Vater fraglich Lues. Mutter 27 Jahre. I. para, I. gravida. Bei der Mutter Reaktionen auf Lues negativ. Schwangerschaftsverlauf normal. Geburtsdauer 18 Stunden 20 Minuten. Geburt erfolgt in l. Fußlage. Entwicklung nach dem Müller-Pragerschen Handgriff.

Bei der Geburt der unteren Rumpfhälfte bemerkte man, daß die unteren Extremitäten verbildet waren. Nach der Geburt des Kindes wurde festgestellt, daß der Schädel weich war und die Arme ebenfalls deformiert waren. Es wurde die Diagnose Osteogenesis imperfecta gestellt. Das Kind schnappte, Herzschlag war gut. Es hatte aber nicht mehr die Kraft, richtig zu atmen oder zu schreien. Trotz Lobelin und Coffein gelang es nicht, das Kind zum Atmen und Schreien zu bringen. Es starb 45 Minuten post partum.

Plazenta wurde spontan geboren und zeigte nichts Pathologisches.

Im Nabelvenenblut war die Wa. R. positiv.

Meinecke R. }
Cahn R. } neg.
Citocholl R. }

In der Plazenta sowie in der Nabelschnur konnten keine Spirochäten nachgewiesen werden.

Bei einer Röntgenaufnahme der Mutter vor der Geburt wurden bei diesem Kinde bereits intrauterin Frakturen festgestellt.

Es gelang mir, von der Mutter noch einige Angaben über die Familienanamnese zu bekommen: Sie gibt an, daß in der Familie kein ähnlicher Fall bekannt sei, auch seien weder blaue Skleren noch Schwerhörigkeit

in der Familie oder Verwandtschaft beobachtet worden. Ihre Schwiegermutter soll eine Totgeburt gehabt haben, doch kann sie darüber keine genaueren Angaben machen. Die Schwangerschaft soll normal gewesen sein. In den letzten 2 Monaten hat sie sehr starke Kindsbewegungen gespürt. Sie hat noch 6 Geschwister, die alle gesund sind und keine Mißbildungen aufweisen.

Die Moulage zeigt einen großen Kopf, an dem nichts Besonderes auffällt. Der Hals ist kurz, fast nicht vorhanden. Die Ober- und Unterarme sind abnorm kurz. Verbiegungen sind nicht sichtbar. Der Rumpf weist keine Besonderheiten auf. Die rechte Scrotalhälfte ist im Gegensatz zur linken stark vergrößert (Hernie?). Die Oberschenkel sind von den Unterschenkeln nicht abgrenzbar. Beide Beine lassen eine nach vorn konvexe Krümmung erkennen.

Das Skelett: Der Schädel besteht aus einem großen häutigen Sack, in dem vorne die ossa frontalia als relativ große Knocheninseln eingelagert sind. Die Parietalgegend sowie das Gebiet des Hinterhauptes weisen zahlreiche kleine, in diese Membran eingelagerte Knochenstückchen auf, die nicht miteinander in Verbindung stehen. Die große Fontanelle, soweit man hier von einer solchen sprechen kann, dehnt sich nach vorne fast bis zum Ansatz der Nasenbeine aus, nach hinten geht sie in den häutigen Sack über. Die Schulterblätter zeigen makroskopisch keinen pathologischen Befund, die Schlüsselbeine sind stark gekrümmt. Die Rippen lassen an zahlreichen Stellen Callusbildungen erkennen. Die Humeri sind stark verkürzt, plump und von höckriger Beschaffenheit. Die Unterarme zeigen fast das gleiche Bild. An den Oberschenkeln ist kaum noch eine Form des Knochens zu erkennen, sie bestehen nur aus einem stummelartigen, dicken, unebenen Knochenstück. An einer defekten Stelle in der Nähe des Kniegelenkes erkennt man eine sehr dünne Corticalis und zarte Spongiosabälkchen. Die Unterschenkel sind stark o-förmig gekrümmt, der linke außerdem noch nach vorn konvex verbogen. An den übrigen Knochen ist makroskopisch nichts Pathologisches feststellbar.

III. Sm. Bei Vater und Mutter Reaktionen auf Lues neg. Mutter 1928 Abort im 3. Monat, anschließend Curettage. Jetziger Schwangerschaftsverlauf normal. Vorzeitiger Blasensprung, prim. Wehenschwäche. Geburtsdauer 72 Stunden. Vorangehender Teil weich, Blase?

Spontangeburt, Kind schreit und lebt noch 10 Minuten. Mißgeburt. Plazenta spontan: o. B.

Nabelvenenblut: Wa. R, Kahn R., Meinecke R., Citocholl R. } neg.

Sektionsbefund:

Weibliche Leiche von sehr kleiner Gestalt. Die Haut der Extremitäten zeigt eigenartige Wülste. Die Extremitäten verdicken sich nach oben und zeigen an den distalen Enden sozusagen Anhängsel: Hände und

Füße. Der Hals ist sehr kurz, fast nicht vorhanden. Die Nase ist breit. Der Schädel auffallend hoch und konfiguriert wie ein Turmschädel. Die Schädelknochen sind papierdünn und nur inselförmig unter den Hautpartien fühlbar. Das rechte Bein ist stark nach innen abgeknickt. Die Röntgendurchleuchtung ergibt Osteogenesis imperfecta. Das Fettgewebe zeigt einen eigentümlichen Erstarrungszustand.

Die Organe sind makroskopisch o. B.

Der linke Unterschenkel zeigt eine papierdünne Corticalis, das Knochenmark ist dunkelrot. Die Diaphyse ist außerordentlich schlank.

Andere Befunde stehen mir leider nicht zur Verfügung, auch war es mir nicht möglich, solche nachzuholen.

IV. H. T. 2 Jahre 10 Monate.

Der Junge ist in ambulanter Behandlung der orthopädischen Universitätsklinik der Charité Berlin. Von der Mutter des Patienten, die keine Anzeichen einer Knochenaffektion, blauer Skleren oder Schwerhörigkeit zeigt, bekam ich folgende Auskunft:

Vater früher einmal geschlechtskrank gewesen. In der Familie und weiteren Verwandtschaft keine blauen Skleren, keine Schwerhörigkeit und Knochenbrüchigkeit.

Der Patient ist das erste Kind. Schwangerschaft und Geburt waren normal. Gleich nach der Geburt wurde festgestellt, daß der Kopf ganz weich war. Außerdem soll bereits ein Bruch des linken Oberschenkels und des linken Oberarmes bestanden haben.

Die erste Vorstellung in der Klinik, der Knabe war damals 8 Monate alt, ergab folgenden Befund:

Verkürzung und Verkrümmung der Ober- und Unterschenkel, die im ganzen verdickt erscheinen; Verkürzung und Verdickung ebenfalls an den Armen. Das Kind hat deutlich blaue Skleren, außerdem eine Hernia inguin. re. und sehr große Fontanellen, deren Ränder weich sind.

Die Mutter gibt weiter an, daß das Kind bisher zwei Oberarmbrüche, einen Unterarmbruch, 4 Oberschenkelbrüche und 1 Unterschenkelbruch erlitten hat. Alle Frakturen seien durch geringfügige Anlässe entstanden und sollen mit relativ geringen Schmerzen verbunden gewesen sein. Mit 2½ Jahren konnte das Kind mit Unterstützung etwas laufen. Da aber gleich eine Fraktur auftrat, getrauen sich die Eltern nicht, das Kind jetzt wieder herumgehen zu lassen. Die Muter macht darauf aufmerksam, daß der Knabe 8 Zähne spontan verloren hat. Mit Ausnahme des Knochenleidens ist der Knabe noch nie krank gewesen.

Status vom 8. 12. 1932.

2¾jähriger Junge von gesundem Aussehen und mit normalem Fettpolster. Die Behaarung des Kopfes ist hellblond und stark. Es fällt sofort ein großer Schädel auf (Kopfumfang 49 cm). Keine Anzeichen von Rachitis.

Kopf: außer der oben erwähnten Eigentümlichkeit o. B.

Augen: deutlich blaue Skleren, sonst o. B.

Mund: Tonsillen etwas vergrößert, aber nicht gerötet. Gebiß nicht vollständig. Die Zähne sind durchsichtig, milchglasartig und schlecht erhalten.

Thorax, Lungen, Herz, Abdomen: o. B.

Extremitäten: Die Arme sind etwas verkürzt, sonst ist nichts Besonderes feststellbar. Keine Anzeichen einer alten Fraktur. Die Beine erscheinen kurz und plump, die Oberschenkel sind o-förmig verkrümmt. Die Tibien säbelscheidenförmig und nach vorn konvex verbogen. Bewegungen in allen Gelenken frei.

Z. N. S.: o. B.

Urin: Sacch.: neg. Alb.: neg.

Das Röntgenbild beider Oberschenkel vom 5. 9. 32 zeigt folgenden Befund:

Sitz- und Schambeine sowie proximale und distale Teile der beiden Oberschenkelknochen sehr strahlendurchlässig im Gegensatz zu den mittleren Teilen der Diaphysen. Die Corticalis an diesen Stellen sehr dünn, fast nur angedeutet. Die Spongiosazeichnung ist teils verschwommen, teils zeigt sie einen unregelmäßigen Aufbau. Der re. Oberschenkel weist an der Grenze zum unteren Drittel eine Schaftfraktur mit geringer Dislokation auf. Beide Femora sind nach lateral konvex etwas gekrümmt. In den distalen Teilen der Knochen sind deutlich, besonders am linken, querlaufende Knochenbälkchen zu erkennen. Dieselben Veränderungen im Aufbau zeigen auch die Epiphysen.

An den proximalen Teilen sind ebenfalls sehr starke Knochenstrukturveränderungen zu erkennen, besonders am linken Knochen. An beiden Femora ist es, wohl als Folge der veränderten statischen Verhältnisse, zu einer Coxa-vara-Bildung gekommen, die besonders stark an der linken Hüfte ausgeprägt ist.

Die Knorpelknochengrenzen sind überall normal.

V. H. Sch 3 Jahre, 11 Monate.

Der Junge ist ebenfalls in ambulanter Behandlung der orthopädischen Universitätsklinik der Charité Berlin. Auch hier war es mir möglich, nach Aussagen der Mutter und des Vaters, die beide mit dem Kind erschienen waren, die Anamnese zu ergänzen.

Der Junge ist das erste Kind. Inf. ven. wird negiert. In der Familie und weiteren Verwandtschaft kein ähnliches Krankheitsbild bekannt, auch keine Schwerhörigkeit. Die Mutter zeigt, genau wie das Kind, eine Blaufärbung der Skleren; in der Familie soll sie aber die einzige sein.

Während der Schwangerschaft hatte die Mutter häufig Ohnmachtsanfälle und oft Erbrechen. Die Geburt war normal. Der Kopf soll nach der Geburt sehr weich gewesen sein. Ferner soll ein Bruch des re. Ober-

schenkels gleich post partum bestanden haben. Der Junge hat bis jetzt über 20 Brüche erlitten, die alle durch außerordentlich geringe Traumen oder sogar spontan entstanden sind. So gibt z. B. die Mutter an, daß beim Tragen auf dem Arm, beim behutsamen Aufnehmen, ja selbst im Gipsverband Brüche aufgetreten seien. Die Frakturen waren nie sehr schmerzhaft, nur beim Berühren der Bruchstelle weinte das Kind. Die Heilung der Brüche soll relativ schnell eingetreten sein. Ferner ist ein schubweises Auftreten beobachtet worden, so daß nach einer Periode, in der mehrere Frakturen eingetreten waren, ein vollkommen freies Intervall von 2 bis 3 Monaten sich einstellte, dem wiederum eine Zeit folgte, in der kurz hintereinander mehrere Brüche auftraten. Im Sommer 1932 hat der Junge 2 Zähne spontan verloren.

Status vom 9. 12. 1932:

Dem Alter entsprechender Junge in mäßigem E. Z. Es fällt sofort ein großer Kopf und eine deutliche Blaufärbung der Skleren auf. Haut- und Schleimhäute sind ausreichend durchblutet. An den Beinen trägt das Kind Gehschienen. Anzeichen einer Rachitis sind nicht feststellbar.

Kopf: Umfang 49,5 cm, starke hellblonde Behaarung, sonst o. B.
Augen: mit Ausnahme der blauen Skleren o. B.
Mund: Tonsillen o. B. Zähne opak, fast durchscheinend. Die beiden oberen mittleren Incisivi fehlen, die übrigen Zähne sind z. T. kariös.
Hals: Schilddrüse mit Sicherheit nicht nachweisbar. Sonst o. B.
Thorax, Lungen: o. B.
Herz: lautes systol. Geräusch über allen Ostien.
Abdomen: o. B.
Extremitäten: schlank, keine Verbiegungen der Arme und Unterschenkel. Leichte o-Form der Oberschenkel. Am rechten Unterarm ist ein gut ausgebildeter Callus fühlbar von einer etwa 9 Wochen alten Fraktur.
Urin: Sacch., Alb.: neg.

Es soll bereits eine starke o-förmige Verbiegung der Oberschenkel bestanden haben, die aber durch künstliche Erzeugung von Brüchen und anschließende Geraderichtung beseitigt wurde. Als Prophylaxe gegen erneute Verkrümmungen trägt das Kind jetzt Gehschienen. Bisher mit gutem Erfolg.

Das Röntgenbild des linken Oberschenkels (5. 1. 1932) zeigt folgenden Befund:

In der Mitte des Femurs eine alte Fraktur. Der Knochen ist im ganzen etwas nach lateral konvex verbogen und zeigt besonders an seinem distalen Ende eine auffallende Strahlendurchlässigkeit. Die Kompakta ist überall außerordentlich dünn, an einzelnen Stellen fehlt sie sogar. Auch an der konkaven Seite, wo man eigentlich eine kräftigere Corticalis erwarten sollte, ist sie sehr schmal. Dicht unterhalb der alten Frakturstelle

ist diese dünne Compacta sogar noch aufgeblättert und geht fächerförmig auseinander. Der Callusaufbau zeigt ebenfalls schwere Veränderungen. In ihm ist eine vollkommen unregelmäßige Struktur zu erkennen, die an einzelnen Stellen fleckförmige Aufhellungen zeigt. In den übrigen Teilen ist die Zeichnung verwaschen, und im distalen Teil erkennt man ein ganz feines, unregelmäßiges Maschenwerk, in dem außerordentlich zarte Knochenbälkchen erkennbar sind. Die Epiphyse zeigt denselben Befund wie der untere Teil des Oberschenkelknochens. Die Knorpelknochengrenze zeigt keinerlei pathologische Veränderungen.

VI. W. K. 15 Jahre.

Der Knabe war 1930 und 1931 wegen einer Schaftfraktur des Humerus bzw. Abrißfraktur des rechten Olekranons in Behandlung der chirurgischen Universitätsklinik der Charité Berlin. Den damaligen Krankengeschichten entnehme ich folgende Angaben:

1930. Befund: entsprechend großer, etwas bleicher, zart gebauter Junge. Gesicht schmal. Am Rumpf reichliches Fettpolster. Keine Zeichen alter Rachitis. Kopf: normal geformt.

Augen: Skleren tief blau, sonst o. B.

Mund, Rachen, Thorax, Lungen, Herz, Abdomen: o. B.

1931. Derselbe Befund, Fettpolster am Stamm noch reichlicher geworden. Olecranonabriß mit weiter, etwa 3 cm großer Diastase der Fragmente. Operative Fixation.

Am 15. 12. 1932 bestellte ich mir die Mutter und den Jungen zur Klinik zwecks Aufnahme der Anamnese und Untersuchung.

Die Mutter zeigt ebenfalls wie der Sohn, wenn auch nicht in so ausgeprägtem Maße, blaue Skleren. Sie gibt an, daß auch ihre Mutter, sowie ihre 7 Kinder alle etwas bläulich gefärbte Skleren hätten, jedoch sei bei allen weder eine Knochenbrüchigkeit, noch eine Schwerhörigkeit vorhanden. In der Familie des Vaters sind keine Anhaltspunkte für die Erkrankung zu finden. Der Junge soll bereits mit 3 Jahren spontan die Schneidezähne verloren haben, desgleichen hat eine jetzt 1½ Jahre alte Schwester bei einem leichten Fall ihre 4 Schneidezähne verloren. Die übrigen Zähne sollen bei diesem Mädchen schlecht sein und schwarz aussehen.

Der Patient hat sich in seinem 3. Lebensjahre zum erstenmal einen Bruch zugezogen. Seitdem trug er in den verschiedensten Zeitabständen weitere 14 Brüche davon, die nach seinen eigenen Angaben kaum Schmerzen verursachten und schnell heilten. Er gibt an, daß er einmal einen Bruch eines Mittelhandknochens beim leichten Zuschlagen beim Spiel und ein anderesmal einen Bruch des Oberarmes dadurch, daß er leicht gegen eine Türkante stieß, erlitten hat. Die Mutter machte mich darauf aufmerksam, daß in den Jahren 1925 bis 1928 kein Bruch aufgetreten sei, so daß sie dachten, eine Heilung des Leidens wäre eingetreten; dann seien aber sofort kurz hintereinander wieder 3 Frakturen aufgetreten. Bis zum

8. Jahre seien hauptsächlich die unteren Extremitäten betroffen worden, während sich in den folgenden Jahren vorwiegend Frakturen der oberen Gliedmaßen einstellten. Nach Angaben der Mutter soll der Junge bis zum 7. Lebensjahr sehr schwächlich gewesen sein. Er habe damals noch nicht 15 kg gewogen. In den späteren Jahren habe er sich aber erholt. Jetzt zeigt er einen guten körperlichen Zustand.

Status vom 15. 12. 1932:

15jähriger Junge von mittlerer Größe, mit schlanken Extremitäten und ziemlich starkem Fettpolster am Rumpf. Achselhaare normal ausgebildet, Pubes horizontal begrenzt.

Kopf: Haare dicht, dunkel, sonst o. B.

Augen: deutlich blaue Skleren, sonst o. B.

Mund: Tonsillen groß, nicht gerötet. Zähne vollständig, keine krankhaften Veränderungen. An den oberen und unteren Schneidezähnen besteht Zahnfleischschwund. Der re. obere Schneidezahn ist locker (Paradentose?).

Herz, Lungen, Abdomen: o. B.

Die Extremitäten sind schlank und grazil, Beine und Oberarme gerade, keine Verbiegungen. Der rechte Unterarm ist wenig, der linke etwas stärker ulnar konvex verbogen. Beide Daumen sind stark, die übrigen Finger weniger überstreckbar. Leichte Knickfußstellung bdsts.

Z. N. S.: o. B.

Der Ca-Spiegel im Serum betrug am 6. 1. 1933: 11,9 mg %.

Das Differentialblutbild ergab am 6. 1. 1933:

Eo: 2 % Stab: 4 % Segm: 49 % Ly: 40 % Mono: 5 %.

Das Röntgenbild der oberen und unteren Schneidezähne ergab am Unterkiefer keinen krankhaften Befund. Am Oberkiefer ist der Beginn einer leichten Paradentose festzustellen, die aber nach Ansicht des Herrn Dr. Schröder (Kiefer-Klinik der Charité) *) nicht mit dem Krankheitsbild in Verbindung gebracht werden kann, da leichte Paradentosen relativ oft bei jungen Individuen gefunden werden.

VII. H.-W. T. 6 Jahre.

Die Krankengeschichte stammt aus dem Jahre 1921. Es war mir leider nicht möglich, den Verlauf der Krankheit in den folgenden Jahren festzustellen, da die Eltern den Wohnort gewechselt haben und mein Fragebogen sie nicht erreichte.

Der Junge wurde am 17. 8. 1921 in das Kaiserin-Augusta-Viktoria Haus aufgenommen mit der Diagnose Invagination und Osteopsathyrosis. Ich bringe aus dem Krankenblatt nur die Angaben, die sich auf das Knochenleiden beziehen. Diese sind z. T. durch einen Brief der Mutter, sowie des Oskar-Helene-Heims, wo der Kranke vorher in Behandlung war, ergänzt worden. Leider stand mir die Krankengeschichte aus dem Oskar-Helene-Heim nicht zur Verfügung.

*) An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. Schröder für die Auskunft meinen ergebensten Dank aussprechen.

9monatige, normale Schwangerschaft. Dauer der Geburt 9 Stunden. Kurze Asphyxie. Der Mutter fiel auf, daß die Arme im Gegensatz zu den Beinen außerordentlich dünn waren. Außerdem bestanden sehr starke Verkrümmungen der Oberschenkel im Sinne des O-Beines und der Unterschenkel nach vorn konvex so stark, daß die erste Zehe der Schienenbeinkante anlag. Es wurden keine Knochenbrüche bemerkt. Am 2. Tag wurde ein Arm nicht bewegt. Fraktur. Stärkeverband. Am 3. Tag zwei Beinbrüche. Stärkeverband an allen Extremitäten. Der Kopf war ganz weich. Am 8. Tage wurde röntgenologisch die Diagnose Osteopsathyrosis gestellt.

Ernährung: 10 Wochen Brust, dann Milchmischung. Vom 4. Monat ab Gemüse. Der Junge war dauernd zu Hause in Behandlung. Mit 1¼ Jahren Versuch einer Geraderichtung des linken Armes ohne Erfolg. Salzbäder, Lebertran ohne Erfolg. Vom 3. Jahr ab saß der Knabe frei und aß selbständig. Bis jetzt (1921) über 50 Knochenbrüche. Meistens waren Oberarme und Oberschenkel befallen. Im Sommer allgemein stärkere Knochenbrüchigkeit als im Winter. Der Junge ist das erste Kind, das zweite Kind ist 8 Monate alt, gesund und kräftig.

Befund: Kopf birnenförmig, kleiner Gesichtsschädel. Über der Stirn sagittale leichte Eindellung. Stirn hoch, flach. Hinterhaupt steil abfallend. Orbitae, Ohren und Augenlider erscheinen groß.

Sämtliche Extremitätenknochen sind mehrfach gebrochen gewesen, ebenso die Rippen. Die Arme sind rechtwinklig gekrümmt. Die Schienenbeine stark nach innen gebogen. Auffallend sind die langen Finger und Zehen. Pfötchenstellung der Hände. Keine frischen Frakturen. Alle Knochen sind druckschmerzhaft. Freie, aber geringe Beweglichkeit an den Armen und Beinen. Muskulatur sehr gering.

In einem Schreiben, das nach der Entlassung aus dem Krankenhause datiert ist, gibt die Mutter an, daß kurz hintereinander wieder 4 Knochenbrüche („wenn man von Brüchen reden kann, es ist mehr ein Knicken, denn es hindert die Bewegung nicht, ist nur schmerzhaft und angeschwollen") aufgetreten seien. Betroffen wurden wieder die Oberarme und Oberschenkel. Gehen und Stehen ist unmöglich. Der letzte Knochenbruch soll dadurch entstanden sein, daß das Mädchen ihm die Beine beim Aufnehmen etwas zu hoch gehoben haben soll. Die Mutter teilt ferner mit, daß der Knabe keine Neigung zu Erkältungen habe, daß er vielmehr abgehärtet sei. Die geistige Entwicklung sei sehr gut. Lesen, das ihm die Mutter beibringt, da ein Schulbesuch nicht möglich ist, lerne er spielend.

VIII. E. Sch. 13 Jahre.

Die Patientin war früher in Behandlung der orthopädischen Poliklinik der Universität Berlin (Charité). Da sie weit von Berlin entfernt wohnt, kann ich ihre Krankengeschichte nur angeben, soweit sie mir aus dem Krankenblatt und aus einem Fragebogen, den mir die Eltern beantwortet haben, zugänglich ist.

Die Geburt war normal. 14 Tage post partum stellte der Arzt ohne ersichtliche Ursache einen Bruch des linken Oberschenkels fest. Dieser wurde mit einem Streckverband behandelt und war nach 14 Tagen geheilt. Mit 13 Monaten konnte das Kind etwas stehen, zog sich jedoch gleich darauf einen Bruch des rechten Oberschenkels durch ein geringes Trauma zu. Mit 2 Jahren lief das Mädchen mit Unterstützung. Der Befund der Poliklinik über die Extremitäten lautet: Beide Oberschenkel zeigen in der oberen Hälfte eine leichte Winkelstellung nach außen. Die Bruchstellen sind gut durchzufühlen. Das Kind hat deutlich blaue Skleren.

Aus den Angaben der Eltern entnehme ich, daß in der Familie sowie in der weiteren Verwandtschaft keine ähnlichen Krankheitsbilder vorhanden sind. Auch ist keine Schwerhörigkeit bekannt. Das Mädchen hat bis jetzt 6 Brüche erlitten, die alle durch sehr geringe Ursachen entstanden sind und nur auf die Beine beschränkt blieben. Der letzte Bruch ist 1924 gewesen. Es hat sich aber in der jüngsten Zeit eine Krümmung der Schienenbeine eingestellt. Das Mädchen zeigt keine Neigung zu Erkältungen. Die Stimmung ist gut. Geistig ist das Kind sehr rege. Es hat 3 Jahre die Volksschule besucht und ist jetzt seit 2 Jahren auf der höheren Mädchenschule, wo es stets mit guten und sehr guten Noten versetzt worden ist. Eine ernstere Erkrankung hat das Kind bisher nicht durchgemacht.

Die beiden folgenden Krankengeschichten stammen aus der Chirurgischen Universitätsklinik Rostock.

IX. S. K. 20 Jahre.

Mit 2 Jahren Fraktur des rechten Oberschenkels. Desgleichen im 5. Jahr. Heilung in schlechter Stellung, deshalb operative Gradrichtung mit gutem Heilungsverlauf.

Im Verlauf der weiteren Jahre traten noch Brüche des re. Unterschenkels, des li. Schlüsselbeins und des Mittelgliedes des 4. Fingers der li. Hand auf. Ferner frakturierten das re. Ellbogengelenk und der Mittelhandknochen des 5. Fingers rechts.

Mit 14 Jahren stürzte der Patient im Harz ab und brach sich den re. Unterschenkel. Nachdem dieser beinahe fest war, fiel er im Zimmer hin und erlitt an der gleichen Stelle erneut eine komplizierte Unterschenkelfraktur.

1931 Bruch der re. Kniescheibe, der mit Draht fixiert wurde.

1932 luxatio humeri re. mit Kopfinfraktion und Verstauchung des re. Fußes.

In der Familie ist von einer ähnlichen Knochenaffektion nichts bekannt. Weder mütterlicher- noch väterlicherseits ist jemals eine abnorme Knochenbrüchigkeit beobachtet worden.

Status: kleiner, in körperlicher Entwicklung deutlich zurückgebliebener Patient in leidlichem E. Z.

Augen: Skleren blau, sonst o. B.

Thorax: Abdomen, Z. N. S.: o. B.

Extremitäten: In der Mitte des rechten Oberschenkels eine Narbe. Der Knochen ist dort etwas verdickt und leicht nach außen abgewichen.

Der re. Unterschenkel zeigt an der Außen- und Innenseite Narben. Der Knochen ist deutlich verdickt, zeigt einen starken Höcker. Das distale Tibiastück ist in der Nähe der Fraktur nach vorn gelagert. Über der re. Patella eine Narbe, darunter Draht fühlbar. Gelenke sind frei beweglich.

Blutcalciumspiegel:

15. II. 32 13,9 mg %
25. II. 32 13,34 mg % nüchtern
26. II. 32 14,96 mg % nüchtern.

Am 26. II. und 27. II. erhält Patient je 500 Einheiten Calzinosefaktor.

Blutcalcium am:

29. II. 32 9,76 mg %
30. II. 32 10,2 mg %
15. 12. 32 12,2 mg %.

Das Blutbild ergab am 29. II. 32:

Hb.: 81 % Erythro: 5 152 000 Leuco: 6 200 F. J.: 0,79.

Differentialbild:

Eo: 7 % Stab.: 4 % Seg.: 44 % Ly.: 39 % Mono: 6 %.

Es wurde also eine Eosinophilie mit einer relativen Lymphocytose gefunden.

Röntgenuntersuchung: Starke Verbiegung des rechten Oberschenkels im Sinne eines O-Beins. An der Außenseite in der Schaftmitte liegt eine Drahtnaht. Auffallende Strahlendurchlässigkeit des Oberschenkelknochens mit einer relativen Verdickung der Corticalis an der Innenseite. Status nach alter Patellarnaht. Der hier verwandte Draht liegt im Bereich der äußerst strahlendurchlässigen Patella. Der distale Teil des Femurs, sowie die proximalen Teile der Tibia und Fibula sind kaum schattengebend. Von einer Bälkchenzeichnung ist fast gar nichts zu sehen, nur an einigen Stellen ist ein feines, zartes, großmaschiges Netzwerk sichtbar. Die Corticalis ist an sämtlichen sichtbaren Knochenteilen verdünnt. Tibia und Fibula sind s-förmig verkrümmt. Beide Knochen sind an den distalen Enden sehr wenig schattengebend und zeigen eine mangelhafte Struktur. Die Tibia ist in der Schaftmitte verdickt, zum Teil sklerosiert. An dieser Stelle liegt eine Drahtnaht.

X. L. M. B. 10 Jahre.

Familienanamnese: Vater blaue Skleren, in der Jugend oft Knochenbrüche gehabt. Ein Bruder von 3 Jahren ebenfalls blaue Skleren und einen Knochenbruch.

Eigene Anamnese: Erste Fraktur mit 2 Jahren. Bis zum 2. 6. 31 noch weitere 4 Frakturen. Am 2. Juni 1931 stürzte das Kind auf der Straße und konnte nicht mehr weitergehen. Es mußte nach Hause getragen

werden. Das Kind gibt an, keine besonderen Schmerzen gehabt zu haben. Ein sofort hinzugezogener Arzt „renkte" das Bein in Narkose ein und schiente es. Einige Tage später Gipsverband, der etwa 5 Wochen gelegen hat.

Seit Anfang August läuft das Kind wieder vorsichtig und geht seit Herbst wieder in die Schule.

Status: Ein in seinem E. und K. Z. etwas schwaches Kind. Der Kopf ist groß (42 cm). Ferner besteht eine Art rachitische Brust, die aber durch eine ausgesprochene Kyphoskoliose mittleren Grades verursacht wird.

Herz, Lungen, Abdomen: o. B.

Extremitäten: Beide Arme sind o-förmig verbogen. Am rechten Unterarm ist noch eine besondere Verdickung fühlbar, die einem alten Knochenbruch entsprechen könnnte. Beide Oberschenkel stehen in O-Beinstellung; der linke etwas mehr als der rechte. Ähnlich verhalten sich die beiden Unterschenkel. Sie sind aber nicht im Sinne der O-Beinstellung, sondern mehr nach vorn verändert. Die Gelenke sind etwas schlaff. In den Hüft- und Kniegelenken keine Bewegungseinschränkung.

Neigung zu Plattknickfuß beiderseits.

An den Gelenken der oberen Extremitäten keine krankhaften Veränderungen.

Gebiß: 3 kariöse Zähne, sonst o. B.

Gehör: o. B.

Bei der psychischen Prüfung macht das Kind einen geweckten und intelligenten Eindruck. Gutes Erinnerungsvermögen, erzählt gern und ohne Stocken.

Blutcalciumspiegel am:

13. 12. 32 10,96 mg %
14. 12. 32 12,1 mg %
15. 12. 32 13,3 mg % (30 Stunden nach Einnahme von 500 Einheiten Calcinosefaktor).

Blutbild 13. 12. 32:

Hb.: 75 % Ery.: 4 800 000 Leuco: 5 200 F. J.: 0,76.

Differential-B. B.:

Eo.: 14 % Stab.: 14 % Segm.: 31 % Ly.: 38 % Mono: 3 %

Wurmeier: neg.

Röntgenbild der Unterschenkel: Beide Unterschenkel sind im Sinne des X-Beines verbogen. In der Mitte des linken Unterschenkels sieht man eine Ausbucklung nach medial, die anscheinend durch eine alte Fraktur bedingt ist. Die Spongiosazeichnung der Tibien ist in den proximalen Partien sehr zart und fein. Die Compacta ist dünn, gibt aber auf der konkaven Seite einen dichteren und breiteren Schatten als auf der konvexen. Die Wadenbeine machen dieselben Verbiegungen wie die Tibiae. Der proximale Teil ist äußerst strahlendurchlässig und zeigt keine deut-

liche Bälkchenzeichnung. Die linke Fibula weist ungefähr in der Mitte eine Auftreibung auf, die sich nach unten wieder verjüngt, und in der auch die Spongiosa sehr strahlendurchlässig ist.

Die Osteogenesis imperfecta congenita.

Vrolik trennte 1849 das Krankheitsbild der Osteogenesis imperfecta von der foetalen Rachitis ab, einem Sammelnamen, unter dem die Osteogenesis imperfecta congenita und die Chondrodystrophia foetalis (Kaufmann) bekannt waren. Bereits Virchow, der theoretisch das Krankheitsbild einer foetalen Rachitis für möglich hielt, wies auf die Verschiedenheit der histologischen Bilder hin, was zur Folge hatte, daß bereits damals für die beiden Erkrankungen verschiedene Namen auftauchten. So wurde die Osteogenesis imperfecta „Rachitis annularis", die Chondrodystrophia foetalis „Rachitis mikromelika" genannt.

Die Krankheit äußert sich, wie der Name sagt, in einer unvollkommenen Knochenbildung und damit in einer Bereitschaft zu Frakturen, die entweder bereits intrauterin oder extrauterin kurze Zeit post partum auftreten. So kommt es, daß häufig Neugeborene gefunden werden, die bereits mit Callus versehene Frakturen aufweisen, und daß sogar, wie beim Kinde G. K. (II), röntgenologisch intrauterin Frakturen beobachtet wurden.

Charakteristisch für die Osteogenesis imperfecta ist, daß bei ihr sämtliche Knochen befallen werden, also auch die bindegewebig angelegten Schädelknochen und Schlüsselbeine, während bei der Chondrodystrophia foetalis nur die enchondrale Knochenbildung gestört ist, Schädelknochen und Schlüsselbeine also keine Veränderungen aufweisen.

Ein anderer Unterschied zwischen beiden Knochenaffektionen besteht in der Formveränderung der Knochen. Da bei der Osteogenesis imperfecta, wie wir später sehen werden, die endostale und periostale Knochenbildung, also das Dickenwachstum, gestört ist, die enchondrale jedoch, die das Längenwachstum bedingt, keine Störung aufweist, so haben wir es bei ihr mit normal langen, schlanken und dünnen Knochen zu tun, soweit sie nicht durch Frakturen und Callusbildungen verändert sind. Das Gegenteil finden wir bei der Chondrodystrophia foetalis (Kaufmann). Hier ist die enchondrale Knochenbildung gestört, während die endostale und periostale normal arbeitet, so daß wir bei dieser letztgenannten Erkrankung kurze und dicke Knochen finden, die äußerst fest und kompakt sind.

Die Kinder, die mit dem Krankheitsbild der Osteogenesis imperfecta zur Welt kommen, weisen, je nach der Schwere der Erkrankung, entweder wenige Knochenbrüche bei der Geburt auf (4 Frakturen Th. Eiken, 2 der Patient H. T.) oder sehr viele. An dem Skelett des Kindes Y. R. (I) waren über 50 Frakturstellen sichtbar; an dem des Kindes G. K. (II) war eine Zählung nicht möglich, da die Knochen durch die vielen Brüche vollkommen deformiert waren, und K. H. Bauer berichtet über einen Fall, bei dem über 100 Frakturen festgestellt wurden. Diese Kinder haben dann, je nach der Schwere der Affektion, entweder lange, schlanke Extremitäten

oder solche, die durch Frakturen und Callusbildungen vollkommen deformiert sind, und kurz, dick und abnorm verbogen erscheinen.

Sumita sagt hierüber, daß im allgemeinen die Extremitäten als schlank und grazil zu bezeichnen wären, und daß kurze und unförmige Verdickungen der Extremitäten nur auf multiplen Frakturen mit Verlagerung der Fragmente beruhten. Bei der Betastung läßt sich bei solchen Kindern an vielen Stellen abnorme Beweglichkeit und Krepitation nachweisen (Sumita). Puppel beschreibt diesen Zustand mit den Worten: „Überall, wo man das Kind anfaßt, knistert und krepitiert es bei vorsichtigster Berührung."

Die Unfähigkeit der Osteoblasten zur Knochenbildung macht sich besonders stark an den platten Knochen, besonders an den bindegewebig praeformierten Schädelknochen geltend. Der Schädel der Kinder erscheint dann sehr weich oder gar häutig mit einigen eingesprengten Knochenstücken. Lindemann bezeichnet diese Schädelknochen als „Pergamentknochen" und Scholz vergleicht sie mit einem „Sack mit zerbrochenen Eierschalen". Auch der Schädel des Kindes G. K. (II) besteht, hauptsächlich in seinen seitlichen und hinteren Partien, aus einem solchen häutigen Sack, in den mehr oder weniger große Knocheninseln eingelagert sind.

Diese Weichheit des Schädels gibt häufig bei Untersuchungen während der Geburt zu Fehlschlüssen Anlaß. So wird der vorangehende weiche Teil teils als Hydrocephalus (Klaften, Puppel), teils als noch stehende Fruchtblase (meine Fälle Y. R. (I) und Sm. (III)) angesprochen. Diese Schädel bieten während des Geburtsaktes dem Gehirn wenig oder gar keinen Schutz, so daß es leicht zu einer außerordentlich starken Kompressionsschädigung des Hirns oder zu Zerreißungen kommen kann. Hierin sehe ich einen der Hauptgründe, weswegen die Kinder nicht lebensfähig sind und intra partum oder kurz post partum zugrunde gehen. Überstehen die Kinder die Geburt, so kann man die Prognose relativ gut stellen. Sie sind dann aber weiterhin durch ihre Knochenaffektion leicht Frakturen ausgesetzt. Ein Teil von ihnen, der durch langes und häufiges Krankenlager schwächlich und leicht interkurrenten Erkrankungen ausgesetzt ist, geht in den späteren Monaten zugrunde (Hof, Schabad), ein anderer, größerer Teil jedoch bleibt am Leben. Über Kinder, die bereits gleich nach der Geburt oder in den ersten Lebenstagen das Leiden aufwiesen, berichten Catel, Lesné und Langle, Königsfest u. a. Auch bei meinen Kranken H. T. (IV), H. Sch. (V), H. W. T. (VII) und E. Sch. (VIII) läßt sich die Krankheit bis in die ersten Lebenstage zurückverfolgen.

Die Heilungstendenz der Brüche wird im allgemeinen als gut bezeichnet (Puppel, Niklas, Looser u. a.).

Kombiniert ist die Osteogenesis imperfecta in der Mehrzahl der Fälle mit einer Blaufärbung der Skleren (Th. Eiken, Bosch, die Kinder H. T. (IV) und H. Sch. (V)). In der Aszendenz ist oft das Krankheitsbild der Osteopsathyrosis idiopathica vorhanden (Puppel, Catel u. a.), und Looser, Tauber und Catel haben auch ein familiäres Auftreten beobachtet.

Der Röntgenbefund bei der Osteogenesis imperfecta wird von allen Autoren einheitlich mitgeteilt:

Die Knochen zeigen eine vermehrte Strahlendurchlässigkeit. Die Corticalis wird als sehr dünn beschrieben, ja als teilweise fehlend (Looser, Klaften, Sumita, Puppel u. a.). Die Knochenzeichnung bezeichnet Sumita als „Rarefikation des spongiösen Bälkchensystems", Puppel findet sie äußerst spärlich, und Klaften schreibt: „Eine Struktur des Knochens, eine Differenzierung der Kompakta und Spongiosa, eine Markraumausbildung oder die Zeichen einer Knochenarchitektur fehlen vollständig". Ähnliche Beschreibungen geben auch K. H. Bauer und Fahr.

Die makroskopischen Knochenbefunde lauten auch noch einheitlich. Niklas und Axhausen beschreiben die Konsistenz des Knochens als hart aber spröde, und eine dünne bzw. fehlende Corticalis wird von Klaften, Looser, Niklas u. a. erwähnt. Auch die Knochen der Skelette der Kinder Y. R. (I) und G. K. (II) weisen eine dünne, z. T. fehlende Corticalis auf.

Große Abweichungen, ja Gegensätzlichkeiten finden wir bei den mikroskopischen Befunden. Während sich fast alle Autoren einig sind, daß am Epiphysenknorpel normale Zustände herrschen (Klaften, Looser, Fahr, Lindemann, Eiken u. a.), gehen die Berichte über das Auftreten der Osteoblasten und Osteoklasten sowie ihrer Funktionen weit auseinander.

Dem Befunde einer normalen Anzahl von Osteoblasten (Niklas) stehen Angaben über eine Vermehrung (Eiken, Buday) und Berichte über eine Verminderung bzw. Fehlen (Kardamatis, Weber, M. B. Schmidt) gegenüber. Ähnlich ist es bei den Osteoklastenbefunden. Niklas gibt eine normale Zahl an, während Lindemann, J. Fischer und K. H. Bauer von einer Vermehrung sprechen und Eiken „keine einzige osteoklastenähnliche Zelle" gefunden hat.

Eine Funktionsstörung der Osteoblasten wird allgemein angenommen, jedoch sind über die Resorption wieder verschiedene Befunde vorhanden. Lindemann und Harbitz fanden eine gesteigerte Resorption, während Looser, Kaufmann und Lange über eine normale berichten.

Die Spongiosabälkchen werden gleichmäßig als zart und vollkommen unregelmäßig gelegen beschrieben (Eiken, K. H. Bauer, Lindemann u. a.).

Die Aetiologie der Osteogenesis imperfecta ist bis heute noch unbekannt. Durch die Beobachtung S. Müllers an Zwillingen, von denen der eine mit Osteogenesis imperfecta behaftet, der andere aber vollkommen gesund war, kam man zu der Erkenntnis, daß die Ursache der Erkrankung nicht in einer Ernährungsstörung und nicht außerhalb des Körpers, sondern in demselben zu suchen sei. Eine gleiche Beobachtung in der jüngeren Zeit veröffentlicht Schiller, der ebenfalls nur an einem Zwilling die Knochenaffektion feststellen konnte.

Von Recklinghausen und Kardamatis nehmen als primäre Ursache eine Schädigung oder Hyperplasie des Knochenmarks an.

Kaufmann und Sumita sprechen von einer Mißbildung, einem Vitium primae formationis, einer angeborenen Minderwertigkeit der Osteoblasten.

K. H. Bauer, der bei seinen Untersuchungen auch noch Veränderungen an anderen Geweben, die alle dem Mesenchym entstammen, fand, erweitert die Ansicht Kaufmanns und spricht von einem Vitium primae formationis des ganzen Mesenchyms.

Fahr fand bei 2 Fällen einen abnormen Reifegrad aller innersekretorischen Drüsen und schreibt: „Man kann bei der Osteogenesis imperfecta ein Vitium primae formationis annehmen. Dieses Vitium primae formationis braucht aber nicht am Stützgewebe, muß vielmehr an den endokrinen Drüsen gesucht werden, die wenigstens zum Teil eine abnorm schnelle Reifung durchgemacht haben und sich infolgedessen in einem Zustand befinden, der zu dem übrigen Entwicklungszustand des Neugeborenen nicht paßt." Fahr begründet auch mit dieser Störung des endokrinen Systems die Lebensunfähigkeit der meisten mit Osteogenesis imperfecta behafteten Kinder.

Bestätigt wurden die Befunde Fahrs von Mallardi, der ebenfalls eine abnorme Reife der innersekretorischen Drüsen feststellte, während die Untersuchungen E. J. Kraus's, der die Angaben Fahrs nachprüfte, keine Veränderungen an den Drüsen ergaben. Er lehnte zwar eine innersekretorische Störung nicht ab, erachtet sie jedoch durch die morphologischen Untersuchungen allein nicht zu beweisen.

Eine Störung der inneren Sekretion nehmen ferner noch Hart, Niklas u. a. an.

Eine ungenügende Sauerstoffzufuhr, durch die vor allem das durch Heredität disponierte Skelett angegriffen wird, beschuldigt Klaften als Ursache der Knochenaffektion. Den Grund zu dieser Annahme sah er in einem ausgedehnten Infarkt der Plazenta eines mit Osteogenesis imperfecta geborenen Kindes.

Die Kinder, die ihre Geburt und die ersten Monate lebend überstanden haben, bieten in den folgenden Jahren mit ihrer Knochenbrüchigkeit das typische Bild der Osteopsathyrosis idiopathica, das im Folgenden behandelt werden soll.

Die Osteopsathyrosis idiopathica.

Die Osteopsathyrosis idiopathica weist in einer großen Anzahl der Fälle neben der Knochenbrüchigkeit noch andere Symptome auf, am häufigsten blaue Skleren und Schwerhörigkeit, so daß man von einer Symptomentrias der idiopathischen Knochenbrüchigkeit sprechen kann. Die Symptome können alle drei bei einem Individuum gefunden werden oder sie treten zu zweien oder einzeln auf.

An erster Stelle möchte ich das am längsten bekannte Symptom,

die Knochenbrüchigkeit,

behandeln.

Bereits im Jahre 1716 finden wir von Amand das Krankheitsbild der abnormen Knochenbrüchigkeit erwähnt, aber es blieb Lobstein vorbehalten, die erste genauere Untersuchung und Beschreibung zu veröffentlichen und die Krankheit nach ihrem Symptom zu benennen, nämlich Osteopsathyrosis, Knochenbrüchigkeit (1833). Er trennte auch bereits die symptomatische Knochenbrüchigkeit von der Krankheit, bei der „die anderen entfernten Ursachen der Knochenbrüchigkeit: das Krebsgift, die skorbutische Kachexie, der Gichtstoff und der Rachitismus" nicht nachweisbar waren, also von der Erkrankung, die heute unter dem Namen Osteopsathyrosis idiopathica bekannt ist.

Die Knochenaffektion zeichnet sich dadurch aus, daß durch geringe Traumen bereits Frakturen entstehen oder sogar spontan auftreten. So berichtet z. B. K. H. Bauer von einer Fraktur, die beim Anheben des Beines zum Jodanstrich auftrat. Das Kind H. W. T. (VII) erlitt eine Fraktur lediglich dadurch, daß die Beine hoch gehoben wurden; Looser beschreibt einen Bruch des Unterkiefers, der beim Kauen auftrat, und die Mutter des Kindes H. Sch. (V) gibt an, daß ein Bruch sogar im Gipsverband eingetreten sei. Ähnliche Beobachtungen machten Strote, Schiller u. a. (Auch weise ich auf die Anamnese des Kindes W. K. (VI) hin.) Glover berichtet den einzigen bisher bekannten Fall, bei dem auf der Basis der Osteopsathyrosis der Exitus letalis eintrat. Es handelt sich hier um einen 7½jährigen Jungen, der sich bei einem Fall eine Scheitelbeinfraktur zuzog und daran zugrunde ging.

Der Beginn der Knochenbrüchigkeit fällt meistens in die ersten Lebensjahre (Tauber, K. H. Bauer, Königsfest u. a.), wenn nicht sogar ein kontinuierlicher Übergang von der Osteogenesis imperfecta zu dem Krankheitsbild der Osteopsathyrosis nachweisbar ist (Lesné und Langle, Schabad, O. Bosch, Catel u. a.). Dieser Übergang ist auch bei den Kranken H. T. (IV), H. Sch. (V) und E. Sch. (VIII) festzustellen. Neben diesen Beobachtungen sind aber auch solche bekannt, bei denen die ersten Anzeichen der Erkrankung in späteren Jahren auftraten. Königsfest berichtet über eine Frau, die mit 10 Jahren die erste Fraktur erlitt, und Kienböck über einen Patienten, bei dem der Beginn des Leidens sich erst im 16. Lebensjahr bemerkbar machte. Selten dagegen sind ausgesprochene Spätfälle. Enderlen beobachtete solch einen späten Beginn der Erkrankung. Es handelt sich um eine 61jährige Frau, die seit ihrem 44. Lebensjahre 6 Brüche der Oberarme erlitten hat.

Über den Beginn der Erkrankung äußert sich Königsfest, daß er am häufigsten in die Foetalzeit fällt, seltener in ein späteres Lebensjahr, und zwar um so seltener, je älter das Individuum ist. Je früher die Krankheit auftritt, desto höhere Grade erreicht sie. So kommt es, daß die Kinder, bei denen die Krankheit sich bis in die erste Lebenszeit zurückverfolgen läßt, in der Regel sehr viele Frakturen erleiden. Lesné und Langle berichten von einem Knaben, der bis zu seinem 11. Lebensjahr 29 Brüche erlitten hat, K. H. Bauer von einem, der sich in 4 Jahren 22 klinisch festgestellte

Frakturen zuzog, und bei dem Knaben H.-W. T. (VII) waren bis zu einem Alter von 5 Jahren 8 Monaten anamnestisch über 50 Brüche zu erheben. Anschütz sah sogar einen Patienten, der in 27 Jahren über 100 Knochenbrüche erlitten hatte. Die Folge dieser außerordentlich starken Knochenbrüchigkeit ist, daß die Kranken in ihrer körperlichen Entwicklung gehemmt sind und ein Teil von ihnen infolge schlecht verheilter Frakturen oder Verbiegungen nicht fähig ist, zu gehen oder eine manuelle Tätigkeit zu verrichten (E. Bettmann, das Kind H.-W. T. (VII)). Im allgemeinen nimmt die Tendenz zu Frakturen mit zunehmendem Alter ab (Lesné und Langle, Schiller, Aubineau, Königsfest u. a.).

Eine große Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung hat die Pubertät. In der größten Zahl von Fällen tritt im Pubertätsalter eine Heilung ein und nur ein kleiner Prozentsatz der Kranken zeigt in den mittleren und älteren Lebensjahren weiterhin das Bild der idiopathischen Knochenbrüchigkeit (Königsfest, Steinhäuser, v. d. Hoeve und de Kleyn).

Von den Frakturen werden hauptsächlich die langen Röhrenknochen betroffen, während die Lokalisation an den platten Knochen relativ selten ist. Eine Lieblingsstelle, auf die Königsfest hinweist, scheint das Olecranon zu sein. Auch Gottstein beschreibt bei 3 Patienten an dieser Stelle eine Fraktur und der Junge W. K. (VI) wurde ebenfalls mit einer Olecranonfraktur in die Klinik eingeliefert. Ebenfalls Kienböck fand bei einem Patienten mehrere Brüche am Olecranon, und in der Anamnese des Patienten S. K. (IX) ist auch eine Fraktur an dieser Stelle erwähnt.

In den meisten Fällen werden die Brüche als wenig schmerzhaft beschrieben (Prussak und Mesz, Schiller, Mallardi u. a.). Der Patient W. K. (VI) gibt selbst an, daß er kaum etwas von den Brüchen gespürt habe, und die Mutter des Kindes H.-W. T (VII) vergleicht den Bruch mit einem Knicken, das die Bewegung, wahrscheinlich wegen der geringen Schmerzhaftigkeit, nicht behindert. Auch bei dem Kinde M.-L. B. (X) findet sich in der Anamnese die Angabe, daß der Bruch keine besonderen Schmerzen verursacht hätte. Diesen Angaben stehen Berichte von Königsfest (Fall 4) und von Kienböck gegenüber, in denen ein starker Schmerz bei der Entstehung der Frakturen beschrieben wird.

Als Eigenart der Brüche bei der Osteopsathyrosis will Kienböck eine unverkennbare Symmetrie beobachtet haben, während Peiser eine starke Dislokation mit weiten Diastasen der Fragmente für charakteristisch hält. Dieser letzten Ansicht schließt sich auch Baumm an. Im Gegensatz hierzu berichten Schiller und Focken, daß trotz starker Callusbildung später nichts mehr von der Fraktur zu sehen sei, und K. H. Bauer meint, daß die Mehrzahl der Frakturen Querbrüche mit unversehrtem Periost seien. Ferner wird von Kienböck ein schubweises Auftreten von Brüchen als Charakteristikum der idiopathischen Knochenbrüchigkeit beschrieben. Er beobachtete frakturfreie Intervalle von 20 und 12 Jahren. Schiller fand bei einer Patientin eine frakturfreie Zeit von 40 Jahren und bei dem Jungen W. K. (VI) trat ein Zeitraum von 3 Jahren, der ohne Frakturen verlief,

auf, an den sich dann allerdings sofort wieder eine Zeit mit multiplen Brüchen anschloß.

Über die Heilungstendenz der Brüche werden ebenfalls verschiedene Angaben gemacht. Von Pfaundler und Biggs halten sie für schlecht und sprechen von einer verzögerten Heilung. Strote beobachtete anfangs eine gute Heilungstendenz, der dann aber eine schwere Störung folgte und bezeichnet sie deshalb als „Scheinheilung". Die Mehrzahl der Autoren jedoch berichtet über einen guten und schnellen Heilungsverlauf (K. H. Bauer, Königsfest, Looser u. a.). Auch die Angaben der Eltern, von denen ich eine Auskunft erhalten konnte, bezeichneten die Heilung allgemein als schnell.

Die Verbiegungen der Knochen führt v. Pfaundler auf Muskelzug zurück. Strote macht dafür die Scheinheilung verantwortlich, und Sumita sieht darin ein Nachgeben der schwach gebauten Diaphysen gegenüber der äußeren Kraft. In den Veränderungen des Schienenbeins im Sinne der Säbelscheidentibia sieht Looser eine Anpassung an die neuen statischen Verhältnisse, während Lange diese Veränderungen auf die langen Krankenlager zurückführt.

Der Röntgenbefund der Knochen weist dieselben Veränderungen auf wie der der Osteogenesis imperfecta. Es stehen auch hier die Befunde einer abnormen Strahlendurchlässigkeit (Hunter, Schiller, Königsfest u. a.), einer sehr dünnen, z. T. fehlenden Corticalis (Strote, Hunter, Focken, K. H. Bauer, Königsfest u. a.) und eines zarten, unregelmäßigen Spongiosabaues (Hunter, K. H. Bauer) im Vordergrund. Dieselben Befunde ergeben auch die Röntgenbilder der Patienten H. T. (IV), S. K. (IX), M.-L. B. (X) und H. Sch. (V). Bei dem letzten sind sie in sehr ausgesprochener Weise vorhanden.

Die Epiphyse wird bei einigen Autoren normal gefunden (Walther, Königsfest u. a.), während Stenvers die Epiphysen der Tibia und des Femurs aufgeblasen und von schaumartiger Struktur beschreibt, außerdem, im Gegensatz zu den Befunden anderer Untersucher, eine abnorm dicke Kompakta und einen schmalen Spongiosaraum fand. Auch ich konnte Veränderungen an den Epiphysen bei den Röntgenbildern der Kinder H. T. (IV) und H. Sch. (V) feststellen, die den Befunden Stenvers vollständig entsprechen.

Die Knorpelknochengrenzen sind bei den meisten Untersuchungen normal gefunden worden; auch bei meinen Röntgenbildern ist kein pathologischer Befund zu erheben.

K. H. Bauer macht darauf aufmerksam, daß die auffallende Strahlendurchlässigkeit aller Knochen nicht durch einen verminderten Kalkgehalt der Knochenbälkchen bedingt ist wie bei der Rachitis und Osteomalacie, sondern darauf beruht, daß der Knochen im ganzen viel weniger dicht gebaut, die Struktur also verändert ist.

Die histologischen Befunde zeigen bei der Osteopsathyrosis idiopathica dieselben Gegensätze wie bei der Osteogenesis imperfecta. Der Knorpel der Epiphysen, die Knorpelknochengrenze und die Verkalkung werden von den meisten Autoren als normal beschrieben und als Charakteristikum der Osteopsathyrosis idiopathica hingestellt. Im Gegensatz zu diesen Befunden steht die Ansicht Axhausens, der eine späte Verkalkung bzw. ihr völliges Ausbleiben annimmt. Auch die Ansichten über den Ablauf der enchondralen Verknöcherung weisen Verschiedenheiten auf. So sprechen F. Lange und Baumm von einer normalen enchondralen Ossifikation, während Hart eine mangelhafte Knochenbildung in den Gebieten der enchondralen Verknöcherung beobachtete.

Als allgemein anerkannt gilt eine Funktionsstörung der Osteoblasten. Über ihre Zahl äußert sich Hart, daß sie vermindert sei, während Buday von einer „Stauung unverbrauchter Osteoblasten" spricht und Axhausen ebenfalls eine Vermehrung beobachtete.

Ein Fehlen der Osteoklasten fanden K. H. Bauer und Hart und über eine gesteigerte Resorption wird von Doering und Looser berichtet.

Einen fast gänzlichen Schwund der Spongiosa in der Diaphyse, soweit keine Callusbildung vorhanden war, beschreibt E. J. Kraus. Axhausen fand bei seinen Untersuchungen, daß der Knochen (Oberschenkel) nur aus einer Röhre aus Knochengewebe in ungefähr der Dicke einer dünnen Pappe bestand, während das Innere vollkommen knochenlos war. Eine abnorm dünne Corticalis fanden ebenfalls K. H. Bauer, Hart u. a.

Aus diesen Befunden ist ersichtlich, daß wir es auch bei dieser Knochenaffektion, ebenso wie bei der Osteogenesis imperfecta congenita mit normal langen, außerordentlich schlanken und grazilen Knochen, soweit sie nicht durch multiple Frakturen verbildet sind, zu tun haben müssen.

Die blauen Skleren

fügte Eddowes im Jahre 1900 als zweites Symptom dem Krankheitsbild der Osteopsathyrosis hinzu. Er war der erste, der auf das gleichzeitige Vorkommen von Knochenbrüchigkeit und blauen Skleren hinwies. Dieser Beobachtung wurde anscheinend wenig Bedeutung beigemessen, denn sie geriet bald in Vergessenheit. Erst Peters, der bereits 1908 eine Familie mit blauen Skleren beschrieb, machte 1913 wieder auf das gemeinsame Auftreten von Knochenbrüchigkeit und einer Blaufärbung der Skleren aufmerksam und rückte durch diese Veröffentlichung die Beobachtung in den Interessenkreis, so daß in kurzer Zeit überall Personen mit Knochenbrüchigkeit und blauen Skleren beschrieben wurden (Bolten, Pfeffer, Steinhäuser, K. H. Bauer, Breuer und viele andere). Bei den Kindern H. T. (IV), H. Sch. (V), W. K. (VI), M.-L. B. (X) und bei dem Patienten S. K. (IX) ist ebenfalls eine Blaufärbung der Skleren beobachtet worden. Besonders stark sind die Skleren des Kindes W. K. (VI) verfärbt, die sofort durch ihre dunkelblaue Farbe auffielen, obwohl die Schwere der Knochenaffektion bei diesem Jungen nicht abnorm stark ist.

Peters, der 1908 seine Beobachtungen an einer Anzahl von Mitgliedern einer Familie machte, die alle eine starke Pigmentation und dunkle Behaarung aufwiesen, erklärte sich die blaue Farbe in einem Durchscheinen eines außergewöhnlich stark entwickelten Pigmentlagers durch die an sich normale Sklera. Die Untersuchungen Buchanans an einem enukleierten Auge ergaben jedoch eine Verdünnung der Hornhaut und der Lederhaut. Er fand, daß die Cornea nur ein Drittel der normalen Dicke besaß und die Sklera sogar noch mehr verdünnt war. Ferner stellte er eine Verminderung aller faserigen Elemente in der Sklera fest. Trotz beträchtlicher Verdünnung der Sklera sind keine Veränderungen der normalen Form des Auges beobachtet worden, auch wurde der intraokulare Druck stets als durchaus der Norm entsprechend gefunden, so daß „eine dünne Sklera als angeborene Anomalie wohl im Stande ist, ihre normale Krümmung beizubehalten, falls die Tension die physiologische Grenze nicht überschreitet" (Takahashi).

Steinhäuser weist mit Recht darauf hin, daß die Feststellung einer Blaufärbung der Skleren, sofern sie nicht sehr stark ist, auf recht große Schwierigkeiten stoßen kann, da es nicht immer leicht zu entscheiden sein wird, wo die physiologische Breite der Sklerenfarbe aufhört und wo die Grenze zum Pathologischen liegt.

Wie ich anfangs erwähnte, können auch die einzelnen Symptome allein auftreten. So finden wir sehr viele Beobachtungen, bei denen Menschen gefunden wurden, die weder das Symptom der Knochenbrüchigkeit, noch das der Schwerhörigkeit, sondern nur eine Blaufärbung der Skleren aufwiesen (Hikozyu, Bell, die Mütter der Patienten H. Sch. (V) und W. K. (VI)) und F. Brüning berichtet von einem 6 Jahre alten Kinde, das bereits über 50 Knochenbrüche erlitten hatte und keine blauen Skleren aufwies. Zwei andere interessante Beobachtungen machten Bigler und Avizoni. Bigler berichtet von einem 13jährigen Jungen, bei dem mit 2½ Jahren die erste Fraktur eintrat und bei dem sich erst mit 10 Jahren eine Blaufärbung der Lederhäute bemerkbar machte, und Avizoni veröffentlichte eine ähnliche Beobachtung an einem 23jährigen Mann, der in der Jugend normale Skleren hatte, die sich vom 16. Lebensjahre an bläulich färbten.

Das dritte Symptom,

die Schwerhörigkeit,

wurde durch eine Beobachtung v. d. Hoeves und de Kleyns den anderen beiden Symptomen angereiht und damit eine Symptomentrias geschaffen. V. d. Hoeve und de Kleyn stellten 1918 fest, daß bei einer großen Anzahl von Mitgliedern zweier Familien bei gleichzeitigem Vorhandensein von Knochenbrüchigkeit und blauen Skleren eine Schwerhörigkeit bzw. Taubheit nachgewiesen werden konnte. Auch Freytag fand bei 11 Mitgliedern einer Familie 9, die alle drei Symptome aufwiesen. In der folgenden Zeit wurden diese Befunde durch Beobachtungen von Steinhäuser, Takahashi, Hikozyu, Kompanéje, Biontovskaja u. a. bestätigt. Ruttin, der histologisch

Veränderungen im Sinne einer Otosklerose fand, schreibt über das gemeinsame Auftreten der drei Symptome, der Knochenbrüchigkeit, der blauen Skleren und der Schwerhörigkeit: „Wenn alle drei: Sklera, Ohr und Knochen schlecht angelegt sind, so wird die Sklera ohne weiteres deutlich in Erscheinung treten, während schon die Knochenbrüchigkeit eines äußeren, wenn auch nur geringfügigen Anlasses bedarf, um zur Geltung zu kommen, und die Abweichungen im Felsenbein schon derart lokalisiert sein müssen, daß sie irgendeine Form von Schwerhörigkeit verursachen, um wahrgenommen zu werden."

Diese Ausführungen erklären auch die Tatsache, daß die blauen Skleren häufiger als die Knochenbrüchigkeit, und diese wieder um ein Beträchtliches häufiger als die Schwerhörigkeit zur Beobachtung gelangen.

Röntgenologisch fand Stenvers Kalkkonzentrationen im Gebiet des Labyrinths, die Königsfest zu der Ansicht führten, „daß diese Kalkmassen vielleicht alten Frakturen des Felsenbeins ihre Entstehung zu verdanken haben". Solche Frakturen, teils frische, teils alte, fand J. Fischer an einer Totgeburt, die das Krankheitsbild der Osteogenesis imperfecta darbot. Ferner stellte er an deren Gehörorgan fest, daß die gesamte knöcherne Pyramide und sämtliche Innenräume, Schnecke und Vorhof, zu klein waren.

Der Beginn der Schwerhörigkeit wird von vielen Autoren (Hikozyu, Breuer, Gottstein, Prussak und Mesz u. a.) als in das mittlere Lebensalter fallend beschrieben.

Vererbung und familiäres Auftreten.

Ein familiäres Auftreten und eine Vererbung der Osteopsathyrosis idiopathica sind durch zahlreiche Beobachtungen bewiesen worden.

Puppel berichtet von einem Kinde mit Osteogenesis imperfecta, dessen Mutter in der Jugend Zeichen einer Osteopsathyrosis darbot, Königsfest fand bei der Mutter eines 23jährigen Patienten eine Blaufärbung der Skleren und bei einem 39jährigen Manne eine Vererbung von seiten des Vaters, der ebenfalls blaue Skleren aufwies und häufig Frakturen erlitten hatte. Von den Geschwistern dieses Patienten hatte eine verstorbene Schwester ebenfalls blaue Skleren, während die übrigen und sein eigenes Kind keine Anzeichen einer Knochenaffektion oder blaue Skleren aufwiesen. Bei einem dritten Patienten konnte Königsfest sowohl beim Vater als auch bei der Mutter, die beide blaue Skleren hatten, eine Tendenz zu Knochenbrüchen feststellen.

Takahashi schildert eine Familie, bei der er bis zum Großvater die Krankheit zurückverfolgen konnte, und Schiller beschreibt eine Familie, in der die Mutter in der Jugend häufig Knochenbrüche erlitten hatte, blaue Skleren aufweist und schwerhörig ist; der Vater der Frau soll ebenfalls an Knochenbrüchigkeit gelitten haben. Von den 5 Kindern, unter denen sich ein Zwillingspaar befindet, leidet nur der eine Zwilling an Knochen-

brüchigkeit, während der andere Zwilling gesund ist. Ein anderes Kind weist nur eine Blaufärbung der Skleren auf, hat aber noch keine Fraktur erlitten. Der älteste Sohn dieser Familie, der keine Zeichen einer Erkrankung aufweist, ist mit einer gesunden Frau verheiratet. Aus dieser Ehe sind 2 Kinder hervorgegangen, von denen eines wieder an Knochenbrüchigkeit leidet.

Catel berichtet von einem Kinde mit Osteopsathyrosis idiopathica, dessen 2 Geschwister bereits mit intrauterin entstandenen Frakturen zur Welt kamen und im Verlauf des ersten Lebensjahres starben. In der Aszendenz der Mutter war eine gehäufte Knochenbrüchigkeit nachzuweisen. Ähnliche Beobachtungen machten Gottstein, Freytag, Murau, Hikozyu u. a. Bei den Kranken K. Sch. (V) und W. K. (VI) hatten die Mütter blaue Skleren, eine Knochenbrüchigkeit in der Familie und weiteren Verwandtschaft war jedoch anamnestisch nicht zu erheben, dagegen finden wir bei der Kranken M.-L. B. (X) eine Vererbung von seiten des Vaters, der blaue Skleren besitzt und in der Jugend häufig Knochenbrüche erlitten hat. Anzeichen der Knochenaffektion finden wir auch bei einem Bruder, der ebenfalls blaue Skleren aufweist und bisher eine Fraktur erlitten hat.

Der Vererbungstyp wird von Hikozyu, Hof, Bell, Stevenson und Cuthbertson auf Grund ihrer Untersuchungen als dominant bezeichnet, während Rosenblatt und Freytag eine Dominanz ablehnen.

Bei einem anderen Teil der Kranken lassen sich in der Aszendenz keine Anzeichen der drei Symptome feststellen (K. H. Bauer, Steinhäuser, Niklas u. a.). Nach den Untersuchungen Fairbanks über Heredität und familiäres Vorkommen der Osteopsathyrosis sind sie nur in 28 % der Fälle vorhanden. Auch bei den Kindern G. K. (II), H. T. (IV), E. Sch. (VIII) waren anamnestisch keine Anhaltspunkte für eine Vererbung vorhanden.

Die Osteopsathyrosis idiopathica und ihre Beziehung zur Osteogenesis imperfecta.

Aus den vorstehenden Ausführungen über die Osteogenesis imperfecta (Vrolik) und über die Osteopsathyrosis idiopathica (Lobstein) haben wir gesehen, daß eine große Anzahl von Befunden bei beiden Erkrankungen gleich ist.

Der Röntgenbefund ist bei beiden Knochenaffektionen durch eine abnorme Strahlendurchlässigkeit, eine dünne, teilweise fehlende Corticalis und eine unregelmäßige, zarte und wabige Knochenstruktur charakterisiert. Daneben finden wir bei beiden die gleichen klinischen Erscheinungen: Frakturen durch geringe Traumen, zum Teil sogar spontan eintretend, geringer Bruchschmerz und meistens schnelle Heilung. Dazu kommt noch der schlanke Bau der Extremitäten, soweit diese nicht durch multiple Frakturen und deren Folgen deformiert sind. Ferner haben beide Erkrankungen das Auftreten von blauen Skleren und den Nachweis der Heredität und des familiären Vorkommens in einem Teil der Fälle gemeinsam.

Looser, der eine Übereinstimmung auch der histologischen Befunde beider Erkrankungen feststellte, schreibt: „Es kann demnach keinem Zweifel mehr unterliegen, daß die Osteogenesis imperfecta und die Osteopsathyrosis ein und dieselbe Krankheit sind" und macht den Vorschlag, beide in einen Namen zusammenzufassen und die Osteopsathyrosis als Osteogenesis imperfecta tarda zu bezeichnen. Diese Ansicht Loosers wurde, wie bereits zu Anfang erwähnt, von vielen Autoren angenommen, von anderen jedoch, an deren Spitze von Recklinghausen und Axhausen standen, stark bekämpft. Heute ist der Streit zugunsten Loosers entschieden, und die Identität der beiden Erkrankungen allgemein anerkannt worden (Sumita, Hart, v. Pfaundler, K. H. Bauer u. a.).

Einen wesentlichen Faktor, der für die Wesensgleichheit beider Knochenaffektionen spricht, stellt, meiner Ansicht nach, der kontinuierliche Übergang von dem Krankheitsbild der Osteogenesis imperfecta zu dem der Osteopsathyrosis idiopathica dar. Die Beobachtungen von Catel, Lesné und Langle, Königsfest u. a., sowie die Krankengeschichten der Kinder H. T. (IV), H. Sch. (V), H.-W. T. (VII) und E. Sch. (VIII) zeigen in ausgeprägter Weise diesen Übergang. Bei der Anzahl von Beobachtungen, die bis jetzt in der Literatur bekannt sind, kann man mit ziemlicher Sicherheit ein zufälliges Nacheinanderauftreten zweier vollkommen verschiedener Erkrankungen, wie sie von mehreren Autoren bezeichnet werden, ausschließen. Ich möchte mich der Ansicht Loosers anschließen und halte den Namen Osteogenesis imperfecta tarda für treffender, da der Name Osteopsathyrosis nur ein Symptom, wenn auch das auffälligste, bezeichnet, jedoch nicht die Ursache der Knochenbrüchigkeit ausdrückt.

Das Auftreten von Frakturen in den späteren Jahren erklärt K. H. Bauer in folgendem:

„Es findet ja bekanntlich", schreibt er, „während des ganzen Lebens eine fortwährende Substitution des ganzen Skelettes statt, ein fortgesetzter An- und Abbau, also eine immerwährende Knochenentstehung, eine immerwährende Osteogenesis, die auf einer für jede Lebensperiode gesetzmäßigen Korrelation zwischen Apposition und Resorption beruht. Ist nun in der frühembryonalen Zeit die Apposition durch Dysplasie und dadurch bedingte Dysfunktion der Osteoblasten gestört, so kommt es von vornherein zu einer angeborenen unvollkommenen Knochenentstehung, einer Osteogenesis imperfecta congenita. Tritt jedoch der gleiche Fall aus irgendwelchen Gründen in der Wachstumsperiode ein, zu einer Zeit, wo bis dahin die Knochenneubildung anscheinend normal und lediglich die Krankheitsanlage vorhanden war, dann muß es zu einem Krankheitsbilde kommen, bei dem sich, je nach der Schwere des Falles, neben relativ normaleren, solche Bilder finden, die denen der foetalen Erkrankung entsprechen. Auch hier wird dann die weitere Knochenentstehung eine unvollkommene sein; diese Form tritt dann aber nicht in der ersten Knochenentstehung auf, man hat es also dann nicht mit einer angeborenen, sondern mit einer

Spätform der unvollkommenen Knochenbildung, also einer Osteogenesis imperfecta tarda zu tun. Der Unterschied liegt also einzig und allein in der Entwicklungsstufe des befallenen Knochens und in dem Grad der Intensität der primären Osteoblastenschädigung. Das eine ist die unvollkommene Knochenbildung des werdenden, die andere die des wachsenden Knochens."

Andere Befunde bei der Osteogenesis imperfecta congenita und tarda.

Die Annahme, daß wir es bei der Osteogenesis imperfecta mit einer Mißbildung zu tun haben (siehe später), wird durch die Beobachtungen anderer Entwicklungsstörungen durch verschiedene Autoren bekräftigt. Friedberg berichtet über das Vorhandensein einer Gaumenspalte und Syndaktylie bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta, und Hagenbach fand eine Lippengaumenspalte und eine Dystopie der Nieren. Ferner wurden Astigmatismus, Haemophilie, congenitale Vitien und Rachischisis bei dem Krankheitsbild beobachtet (Voorhoeve) und v. d. Hoeve und de Kleyn fanden eine Syndaktylie nur bei den Individuen, die auch blaue Skleren, Knochenbrüchigkeit und Schwerhörigkeit aufwiesen.

Ferner wurden Beobachtungen über das Auftreten eines Cataracta zonularis (Friedberg), eines Arcus juvenilis (Hikozyu) und einer abnormen Pigmentierung (Steinhäuser, Meißner, Scheib) gemacht. Schlecht entwickelte Zähne erwähnen Takahashi, Bolten, Fairbank, Weber, Biontovskaja u. a. und eine außergewöhnliche Schlaffheit der Gelenke und Bänder fanden Catel, Bolten und Stevenson und Cuthbertson.

Besondere Beachtung verdienen die Untersuchungen K. H. Bauers, der an sämtlichen Geweben, die dem Mesenchym entstammen, Veränderungen fand. Die Lymphfollikel beschreibt er als stark ausgebildet und versucht hiermit das häufige Auftreten von Anginen und Nasopharyngitiden bei Kindern mit Osteopsathyrosis zu erklären. An den Gefäßen stellte er Veränderungen im Sinne einer Atheromatose fest, die auch Johansson beschreibt. Am Blut, das Bauer als „flüssiges Gewebe" auffaßt, beobachtete er eine relative Lymphocytose als Folge des stark ausgebildeten lymphatischen Gewebes. Auch an den mesodermalen Anteilen der Zähne, also an der Pulpa, an den Odontoblasten und am Dentin, fand er Veränderungen, während die ektodermalen Gebilde normal waren. An den Chondro- und Fibroblasten beobachtete er Abweichungen morphologischer Art.

Vergleichen wir nun die an den Anfang gestellten Befunde und Anamnesen mit den eben erwähnten Angaben, so können wir feststellen, daß bei den Kindern, die noch ihr erstes Gebiß haben, dieses schlecht und kariös ist, ja, daß die Kinder H. T. (IV), H. Sch. (V) und W. K. (VI) bereits im 3. Lebensjahre spontan Zähne verloren haben, während das bleibende Gebiß des zuletzt genannten keine Besonderheiten an den Zähnen aufweist. Einen frühzeitigen Zahnausfall beobachtete auch Gutzeit, und Fairbank macht darauf aufmerksam, daß die bleibenden Zähne

besser ausgestattet sein können als die Milchzähne. Ferner weisen der Junge W. K. (VI) und das Mädchen M.-L. B. (X) einen Knickfuß und eine Überstreckbarkeit der Finger auf, was auf eine Schlaffheit des Bandapparates bzw. der Gelenkkapseln schließen läßt. Der Herzbefund des 3jährigen Kindes H. Sch. (V) muß an ein congenitales Vitium denken lassen, da anamnestisch keine Ursache für eine postnatale Entstehung nachzuweisen war. Die Blutbilder der Patienten S. K. (IX) und M.-L. B. (X) lassen eine deutliche Eosinophilie und eine relative Lymphocytose erkennen, während bei dem Patienten W. K. (VI) nur eine relative Lymphocytose gefunden wurde.

Auf Grund zahlreicher Beobachtungen ist versucht worden, einen Konstitutionstyp der an Osteopsathyrosis leidenden Individuen aufzustellen.

Der Knochenbau soll zart und grazil sein (Sumita, Steinhäuser, v. d. Hoeve und de Kleyn u. a.); geistig sollen die Kranken eine ausgesprochene Intelligenz aufweisen (Königsfest, Steinhäuser, Bettmann) und ein lebhaftes, launisches Temperament haben (Königsfest). Ferner sollen die Kinder einen „schlaffen" oder „alten" Gesichtsausdruck zeigen (Kienböck, Bettmann, Strote), eine kräftige Behaarung aufweisen, und Cronental erwähnt als typisch einen großen Kopfumfang.

Im Gegensatz zu diesen Angaben stehen die Veröffentlichungen Sumitas, in denen er Gesichtsausdruck, Haarwuchs und Intelligenz als normal bezeichnet.

Eine Veränderung des Gesichtsausdruckes konnte auch ich bei meinen Kranken nicht feststellen, dagegen war bei allen eine recht kräftige Kopfbehaarung zu verzeichnen. Die Frage nach der Launenhaftigkeit der Kinder wurde von den Eltern verneint, die Angaben der Eltern der Kinder H. T. (IV), E. Sch. (VIII) und M.-L. B. (X) lassen auf eine gewisse Intelligenz schließen. Auch der Kopfumfang der Kinder H. T. (IV) und H. Sch. (V) sowie Y. R. (I) und G. K. (II) zeigt eine deutliche Vergrößerung gegenüber der Norm, während der Schädelumfang des Knaben W. K. (VI) durchaus normal ist.

Therapie.

Auf dem Gebiete der therapeutischen Beeinflussung des Leidens sind zahlreiche Versuche unternommen worden, die jedoch nur von geringem oder gar keinem Erfolg gekrönt waren.

Dietrich will eine Besserung nach mehreren Vigantolbehandlungen gesehen, Breuer durch Gaben von Strontium lacticum, Kalk und Höhensonne bei 3 Fällen einen Erfolg von über 4 Jahren erzielt haben. Gorder berichtet über einen günstigen Erfolg nach Thymusgaben, und Tauber will mit Thymus- und Strontiumgaben eine Wirksamkeit festgestellt haben.

Diesen Berichten stehen viele andere gegenüber, bei denen kein Erfolg festzustellen war. Scholz fand bei Strontiumgaben sogar eine Verschlimmerung des Leidens. Mallardi berichtet über eine Erfolglosigkeit der Organ-

therapie, Ibrahim fand bei Hypophysenpräparaten, Calcium, Strontium und Thymoglandol keine Wirksamkeit. Auch Bettmann konnte bei seinen Versuchen, das Leiden therapeutisch zu beeinflussen, keinen Erfolg feststellen, desgleichen berichten Stevenson und Cuthbertson über eine Erfolglosigkeit bei Gaben von bestrahltem Ergosterin und Lebertran. K. H. Bauer, der eine Beeinflussung der Erkrankung mit frischen Obstsäften, Gemüse, Sol-, Sauerstoff-, Licht- und Luftbädern, ferner mit Phosphorlebertran, Strontium, Calzium, Adrenalin, Schilddrüsenpräparaten sowie mit Milch einer ovarektomierten Ziege versuchte, mußte ebenfalls eine Wirkungslosigkeit feststellen, und Bosch, der von einem Kinde berichtet, das neben den Erscheinungen einer Osteopsathyrosis solche einer Rachitis aufwies, konnte wohl die letzte günstig beeinflussen, die Brüchigkeit der Knochen aber, die blauen Skleren und die mangelhafte Statik zeigten keine Veränderungen.

Pathogenese.

Obwohl das Krankheitsbild der Osteopsathyrosis idiopathica jetzt schon 100 Jahre bekannt ist, ist seine Aetiologie noch dunkel. Im Laufe der Jahre sind zahlreiche Theorien aufgestellt worden:

Virchow dachte an eine zehrende Knochenkrankheit unbekannter Ursache;

Lobstein an eine exzentrische Atrophie des Knochens;

Rust versuchte das Krankheitsbild durch ein Mißverhältnis zwischen organischen und anorganischen Bestandteilen zu erklären;

Moreau hält die Erkrankung für eine Trophoneurose infolge Schädigung der Vorderhörner des Rückenmarks;

Axhausen denkt bei der infantilen Osteopsathyrosis an Fälle von „früher Osteomalacie“ und

Sumita u. a. sehen das Krankheitsbild als Folge einer Mißbildung an.

Dieses Suchen nach der Ursache der Erkrankung spiegelt sich auch in den Namen wieder, mit denen diese Knochenaffektion belegt wurde:

v. Recklinghausen nennt sie „myeloplastische Malacie“;

Marchand spricht von einer „congenitalen Osteomalacie“;

Kundrat und Paltauf bezeichnen sie als „foetale Osteoporose“;

Schuchardt gab ihr den Namen „Periostale Dysplasie“ und

Looser den Namen „Osteogenesis imperfecta tarda“.

Als primäre Ursache nahmen von Recklinghausen und Kardamatis eine Schädigung oder Hyperplasie des Knochenmarkes an. Ähnlich den Beobachtungen Axhausens, der bei dem Krankheitsbild an eine frühe Osteomalacie denkt, konnte auch Bettmann bei einem Mädchen zur Zeit

der normalen Pubertät den Übergang von der Osteopsathyrosis in eine Osteomalacie beobachten. Jetzt besteht allgemein die Ansicht, daß die Knochenbrüchigkeit auf einer Dysfunktion der Osteoblasten beruht.

Von einer Dysfunktion nicht nur der Osteoblasten, sondern aller Zellen, die Stützgewebe liefern, sprechen v. d. Hoeve und de Kleyn. Blenke begründet hiermit auch das Auftreten von blauen Skleren und weist darauf hin, daß die physiologische Aufgabe des Knochens und der Sklera dieselbe ist, und daß bei vielen Tieren (Fischen, Eidechsen, Schildkröten u. a.) die Lederhaut eine knorplige bzw. knöcherne Umwandlung erfährt.

Von einem „Vitium primae formationis" der Osteoblasten sprechen Kaufmann und Sumita, und K. H. Bauer, der neben den Veränderungen am Knochen auch Veränderungen an den Zellen aller Gewebe, die mesenchymalen Ursprungs sind, fand, erweitert die Ansicht Kaufmanns und spricht von einem „Vitium primae formationis nicht nur des Endostes und Periostes, sondern von einem solchen des ganzen Mesenchyms". Dieser Ansicht schließen sich auch Breuer und v. Pfaundler an. Rosenblatt denkt an drei Arten von Knochenbrüchigkeit:

1. An die Osteopsathyrosis, bei der neben häufigen Frakturen blaue Skleren auftreten. Die Eltern dieser Individuen zeigen keine krankhaften Veränderungen.
2. An die Osteogenesis imperfecta, die er als nicht hereditär ansieht. Zu dieser Art zählt er alle die Fälle, die bereits bei der Geburt Frakturen aufweisen oder in der frühen Kindheit welche erleiden.
3. An die hereditäre Hypoplasie des Mesenchyms mit Knochenbrüchigkeit und blauen Skleren. Hierbei weisen auch die Eltern das Krankheitsbild auf.

Andere Autoren nehmen eine Störung der inneren Sekretion an. Niklas denkt an eine Störung des gesamten Stoffwechsels auf Grund eines Hyperthyreoidismus. Eine Überproduktion der Schilddrüse zieht auch Mallardi in Betracht. Zesas und Hartmann nehmen den Ausfall eines innersekretorischen Organs, speziell der Thyreoidea, an, und Zesas und Johansson denken auch an eine Dysfunktion der Thymus. J. H. Fischer nimmt eine noch nicht erwiesene Störung des Hypophysenvorderlappens an, und die Befunde R. Meißners, der bei 2 Mädchen einmal eine Pubertas praecox und ein zweitesmal eine männliche Gesichtsbildung mit Ausbildung von männlichen sekundären Geschlechtsmerkmalen fand, lassen ebenfalls, vielleicht auf dem Umweg über die Keimdrüsen, an eine Störung von seiten der Hypophyse denken. Giorgi, der bei einem 10jährigen Kind eine chronische, interstitielle Entzündung der Hypophyse, Markatrophie der Nebennieren mit zentralem Haematom, vorzeitige Involution der Thymus und eine Hypoplasie der interstitiellen Hodenzellen fand, stellt ebenfalls die Hypophyse in den Mittelpunkt seiner Betrachtungen und denkt an eine Schädigung durch eine intrauterine Infektion mit Tuberkulose. Desgleichen nimmt Mallardi einen Zusammenhang mit der Tuberkulose an.

Bolten glaubt aus seinen Untersuchungen ebenfalls eine Störung der inneren Sekretion, besonders eine solche der Epithelkörperchen, annehmen zu müssen, die durch eine Sympathicushypotonie bedingt ist. Ein labiles vegetatives Nervensystem beobachtete auch F. Brüning an einem Patienten mit Osteopsathyrosis.

Besondere Beachtung verdienen die Untersuchungen Takahashis, der 4 Personen untersuchte und neben anderen Befunden bei sämtlichen Kranken eine stark vermehrte Ca-Ausscheidung im Harn und die Anzeichen einer latenten Tetanie fand. Ferner beobachtete er eine vermehrte N.-Ausscheidung, eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Zucker und bei einem Kranken, die anderen konnte er hierauf nicht untersuchen, einen verringerten Ca-Gehalt des Serums. Diese Befunde bewogen ihn, als Ursache der Osteopsathyrosis eine Hypofunktion der Nebenschilddrüsen als angeborene Anomalie anzunehmen. Auch Nilus berichtet von einem Patienten, der Ausfallserscheinungen von seiten der Nebenschilddrüsen zeigte, und Bolten fand, wie schon oben erwähnt, gleichfalls die Zeichen einer Dysfunktion der Epithelkörperchen, nämlich eine latente Tetanie. Auch die Untersuchungen von Hunter, Tauber und Schabad lassen die Möglichkeit einer Dysfunktion der Nebenschilddrüsen als annehmbar erscheinen. Ebenso weisen die Befunde des Calziumspiegels im Serum bei den Patienten W. K. (VI), S. K. (IX) und M.-L. B. (X), bei denen aber im Gegensatz zu den Befunden Takahashis Werte gefunden wurden, die an bzw. über der Maximalgrenze liegen, auf eine Funktionsstörung der Epithelkörper hin. Auch Cronental fand einen erhöhten Ca-Spiegel im Serum.

Die Erkrankung einer noch unbekannten Blutdrüse nimmt Kienböck an; ebenso lehnt Steinhäuser eine Störung der inneren Sekretion nicht ab, erkennt jedoch daneben noch eine zweite Art von Knochenbrüchigkeit an, die auf einer Keimmißbildung beruht. Auch Graevinghoff hält die Osteopsathyrosis für eine Mißbildung, der eine Störung im endokrinen Apparat zugrunde liegt. Bei den Versuchen über den Kohlehydratstoffwechsel bei einem osteopsathyrotischen Kinde fand Steiner bei Injektion von Adrenalin eine starke, lange anhaltende Blutzuckererhöhung, und auf Insulin zeigte sich paradoxerweise eine Hyperglykaemie. Er glaubt, aus diesen Befunden eine gestörte Kohlehydratassimilation bei Osteopsathyrosis annehmen zu müssen. Im Gegensatz hierzu beobachtete Meißner eine Unempfindlichkeit gegen Adrenalin.

Rolleston und Antonelli, Lesné und Langle wollen die Ursache der Knochenbrüchigkeit auf eine hereditäre Lues zurückführen. Auch Mallardi spricht davon, daß die Mehrzahl der Fälle wohl hereditär-luetischen Ursprungs sei.

Die Zahl der Kranken mit Osteopsathyrosis idiopathica oder Osteogenesis imperfecta, bei der eine positive Reaktion auf Lues gefunden wird, ist im Verhältnis zu der Zahl, bei der keine Lues nachweisbar ist, so gering, daß man ohne weiteres annehmen kann, daß es sich hier wohl

um ein zufälliges Nebeneinanderauftreten beider Erkrankungen, der Osteopsathyrosis und der Lues, handelt, sofern nicht die Knochenbrüchigkeit auf einer Knochenlues beruht, also keine idiopathische, sondern eine symptomatische Osteopsathyrosis ist.

Als eine Form von Avitaminose betrachten Czerny und Keller die Osteopsathyrosis und stützen ihre Ansicht auf Erfolge, die sie mit vitaminreicher Kost erzielt haben. Im Gegensatz zu diesen Angaben stehen die therapeutischen Versuche von Bettmann und K. H. Bauer (s. oben), die eine Erfolglosigkeit einer vitaminreichen Nahrung ergaben.

Dietrich lehnt die Vorstellung eines Vitium primae formationis und die einer fehlerhaften Keimanlage ab. Er erkennt aber eine Minderwertigkeit der Knochenneubildung an, von der ein Anlagefaktor vorhanden ist, der aber erst durch weitere Bedingungen ausgelöst und beeinflußt wird. So können seiner Meinung nach innere und äußere Einflüsse (Ernährung, Vitamine usw.) im Sinne einer Besserung oder einer schubweisen Verschlimmerung wirken. Eine Beeinflussung der Manifestation der vererbten Anlage durch exogene und endogene Faktoren nimmt auch Friedberg an.

Aus dem Vorherbehandelten ist ersichtlich, daß die Osteopsathyrosis idiopathica (Lobstein) und die Osteogenesis imperfecta congenita (Vrolik), zwei Namen für ein Krankheitsbild sind. Als Ursache dieser Knochenaffektion wird in jüngster Zeit eine Störung der inneren Sekretion angenommen.

Auch ich glaube, daß eine Dysharmonie der inneren Sekretion angenommen werden muß und denke besonders an eine Dysfunktion von seiten der Epithelkörper. Ich komme zu dieser Überzeugung,

1. weil in der Mehrzahl der Fälle zur Zeit der Pubertät eine Heilung eintritt, also zu einer Zeit, in der eine ungeheure Umstellung der inneren Sekretion vor sich geht,
2. weil die Befunde der Ca-Spiegel im Serum bei den Patienten W. K. (VI), S. K. (IX) und M.-L. B. (X) gegenüber der Norm z. T. beträchtlich erhöht sind,
3. weil auch andere Autoren Beobachtungen gemacht haben, die auf eine Dysfunktion der Nebenschilddrüsen schließen lassen (Schabad, Tauber, Bolten, Takahashi, Cronental).

Vielleicht läßt sich auch die schnelle Frakturheilung als von seiten der Nebenschilddrüsen bedingt erklären, da bei ihrem Funktionsausfall eine verzögerte Heilung beobachtet wurde (v. Gierke). Auch bei anderen Störungen von seiten der Epithelkörperchen, z. B. bei der latenten Tetanie, sind eine relative Lymphocytose und eine Vergrößerung der lymphatischen Organe beschrieben worden (Falta), die mit den Befunden Cronentals, Bauers und meiner Patienten übereinstimmen. Die abnorm starke Pigmen-

tierung, die Meißner, Scheib und Steinhäuser an Kranken feststellen konnten, läßt sich vielleicht ebenfalls auf eine Funktionsstörung der Nebenschilddrüsen zurückführen, da Kocher bei einer Totalexstirpation der Schilddrüse mit vorherrschender Tetanie das Auftreten einer starken Pigmentierung beobachtet hat. Auch möchte ich für die Zahnschädigungen bzw. den frühzeitigen Verlust der Zähne, wie sie in den Anamnesen der Kinder H. T. (IV), H. Sch. (V) und W. K. (VI) erwähnt werden, eine Dysfunktion der Epithelkörperchen verantwortlich machen. Die Wirkungslosigkeit einer Organtherapie und die Ergebnisse der histologischen Befunde, die keine Veränderungen morphologischer Art ergaben, schließen, meiner Meinung nach, eine Dysfunktion der Organe nicht aus.

Dieses fehlerhafte Arbeiten der Epithelkörperchen möchte ich als Folge einer Mißbildung funktioneller Art ansehen, da häufig bei Individuen mit Osteogenesis imperfecta Abweichungen von der Norm im Sinne anderer Mißbildungen beobachtet wurden (v. d. Hoeve und de Kleyn, Voorhoeve, Friedeberg u. a.).

Uns steht vorläufig, da die Versuche einer kausalen Therapie bisher erfolglos geblieben sind, nur die Möglichkeit einer symptomatischen Behandlung der Frakturen zur Verfügung. Auch können wir die schmächtigen, brüchigen Knochen der unteren Extremitäten durch Gehschienen entlasten und so vielleicht im Sinne einer Prophylaxe wirken.

Am Schluß möchte ich den Herren Professor Gocht, Professor Liepmann, Professor v. Gázá, sowie Herrn Professor Langstein meinen ergebensten Dank für die Überlassung der Krankengeschichten, Röntgenbilder usw. aussprechen, und Herrn Professor Holtz für die Vermittlung der Krankengeschichten IX und X ergebenst danken. Ferner möchte ich Herrn Oberarzt Dr. Rütz für die Anregung zu dieser interessanten Arbeit gehorsamst danken.

Abbildungen zu den Krankengeschichten befinden sich bei der Originalarbeit.

Schrifttum.

1. *Amand:* zit. nach Strote.
2. *Anschütz:* zit. nach Garré-Borchard.
3. *Aubineau:* ref. Zentralblatt f. d. ges. Kinderheilkunde 13. 1923.
4. *Avizoni:* zit. nach Steinhäuser.
5. *Axhausen:* Dtsch. Zeitschr. für Chirurgie Bd. 92.
6. *Bauer, K. H.:* Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie 154, 160, 1920.
7. *Baumm:* Medizin. Welt 35. 1930. Der Weich- und Lückenschädel der Neugeborenen.
8. *Bell:* ref. Zentralbl. f. d. ges. Chirurgie usw. 52. 1930/31.
9. *Berblinger:* Kl. Wochenschrift 32, 11. Jhrg. 1932. Die Korrelationen zwischen Hypophyse und Keimdrüsen.
10. *Bettmann:* Archiv f. orthop. u. Unfallchirurg. 26. 1928.
11. *Bigler:* zit. nach Schiller.
12. *Biggs:* zit. nach Kienböck.
13. *Biontovskaja:* ref. Zentralbl. f. d. ges. Ophthalmologie 24. 1930/31.
14. *Blenke:* zit. nach Königsfest.
15. *Bosch:* Münch. med. Wochenschrift 5. 1931 (Sitzungsbericht).
16. *Breton:* ref. Ztbl. f. d. ges. Kinderheilkunde 15. 1924.
17. *Breuer:* Dtsch. med. Wochenschrift 41. 1930.
18. *Brouson:* ref. Ztbl. f. d. ges. Kinderheilkunde 10. 1921.
19. *Brüning:* ref. Ztbl. f. Gynaecologie 1917, II über Regeneration bei Knochenerkrankungen des kindlichen Körpers.
20. *Buchanan:* zit. nach v. d. Hoeve und de Kleyn.
21. *Buday:* zit. nach Steinhäuser.
22. *Catel:* Monatsschrift f. Kinderheilkunde 49. 1931.
23. *Cronental:* Dtsch. Archiv f. klin. Med. 174, H. 3, 1932.
24. *Czerny u. Keller:* zit. nach Steinhäuser.
25. *Dietrich:* Dtsch. med. Wochenschrift 1930.
26. *Doering:* zit. nach Steinhäuser.
27. *Dreiock u. Schulz:* Dtsch. med. Wochenschrift 24. 1928.
28. *Eddowes:* zit. nach Königsfest.
29. *Eiken:* Beitr. zur pathol. Anatomie u. allg. Pathologie 65. 1919.
30. *Enderlen:* zit. nach Kienböck.
31. *Faberi:* ref. Bericht über d. ges. Gynaec. usw. 21. 1931/32.
32. *Fahr:* Virchows Arch. f. path. Anatomie 261. 1926.
33. *Fairbank:* ref. Zentralorg. f. d. ges. Chirurg. usw. 52. 1931.
34. *Falta:* Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Handb. d. inneren Mediz. von Bergmann u. Staehelin Bd. IV S. 1116. 1926.
35. *Fischer:* Ztschr. f. Ohrenheilkunde usw. 81. 1921.
36. *Fisher:* ref. Ztbl. f. d. ges. Ophthalm. usw. 25. 1921.
37. *Focken:* Münch. Med. Wochenschrift (Sitzungsbericht).
38. *Freytag:* ref. Ztbl. f. d. ges. Kinderheilk. 11. 1921.
39. *Friedberg:* ref. Ztbl. f. d. ges. Ophthalm. usw. 25. 1931.
40. *Garré-Borchard:* Lehrbuch d. Chirurgie 1928.

41. *v. Gierke:* Drüsen mit innerer Sekretion. Aschoff: patholog. Anatomie Bd. II S. 954. 1928.
42. *Giorgi:* ref. Ztbl. f. d. ges. Kinderheilkd. 11. 1921.
43. *Glover:* ref. Ztbl. f. d. ges. Kinderheilkd. 14. 1923.
44. *Gorder:* zit. nach Fairbank.
45. *Gottstein:.* Klinische Wochenschrift Nr. 11. 1932.
46. *Graevinghoff:* Dtsch. med. Wochenschr. 4. 1928.
47. *Gutzeit:* zit. nach Schiller.
48. *Hagenbach:* zit. nach Strote.
49. *Harbitz:* zit. nach Strote.
50. *Hart:* Beitr. z. patholog. Anatomie usw. 59. 1914.
51. *Hartmann:* zit. nach Hart.
52. *Hikozyu:* ref. Ztbl. f. d. ges. Ophthalm. usw. 24. 1930/31.
53. *v. d. Hoeve und de Kleyn:* v. Graefes Archiv f. Ophthalm. 95. 1918. I.
54. *Hof:* Frkf. Zeitschr. Pathologie 41. 1931.
55. *Hunter:* ref. Monatsschr. f. Kinderheilkd. 36. 1927.
56. *Ibrahim:* zit. nach Handbuch d. inneren Mediz. v. G. v. Bergmann und Staehelin Bd. IV S. 364. 1926.
57. *Johansson:* ref. Ztbl. f. d. ges. Kinderheilkd. Bd. 12. 1922.
58. *Kardamatis:* zit. nach K. H. Bauer.
59. *Kaufmann:* Lehrbuch d. spez. Pathologie 1922.
60. *Kienböck:* Fortschr. auf d. Gebiet d. Röntgenstrahlen 15. 111, 4.
61. *Klaften:* Zeitschr. f. Geburtshilfe usw. 93. 1928.
62. *Kocher:* zit. nach Falta.
63. *Kompanéje:* ref. Ztbl. f. Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten 17. 1931/32.
64. *Königsfest:* Bruns Beiträge z. klin. Chirurgie 150. 1930.
65. *Kopitz:* ref. Ztorg. f. d. ges. Chirurgie usw. 52. 1931.
66. *Kraus:* Virchows Arch. f. patholog. Anat. 274. 1929/30.
67. *Kundrat u. Paltauf:* zit. nach Strote.
68. *Lange, F.:* Lehrbuch d. Orthopädie 1928.
69. *Lange:* zit. nach Strote und Steinhäuser.
70. *Lesné u. Langle:* ref. Ztbl. f. d. ges. Kinderheilkd. 11. 1921.
71. *Lindemann:* Inaug. Dissertation Berlin 1903 über Osteog. imperfecta.
72. *Lippschütz, Kallas, Paez:* Pflügers Archiv f. d. ges. Physiolog. d. Mensch. u. d. Tiere 221. 1928/29. Hypophyse und Gesetz der Pubertät.
73. *Lobstein:* Patholog. Anatomie Stuttgart 1835. Bd. II.
74. *Looser:* Mitteilg. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirg. 15. 1906.
75. *Mallardi:* ref. Ztbl. f. d. ges. Kinderheilkd. 13. 1923.
76. *Marchand:* zit. nach Strote.
77. *Meißner:* ref. Ztbl. f. d. ges. Kinderheilkd. 14. 1923.
78. *Moreau:* zit. nach Hart.
79. *Müller, S.:* zit. nach Sumita.
80. *Murau:* Dtsch. Med. Wochenschrift 24. 1928.

81. *Nilus:* ref. Ztbl. f. d. ges. Ophthalm. usw. 25. 1931.
82. *Niklas:* Beitr. zur patholog. Anatomie usw. 1916.
83. *Peiser:* zit. nach Königsfest.
84. *Peters:* zit. nach Königsfest.
85. *v. Pfaundler:* Lehrbuch d. Kinderheilkd. v. Feer 1930.
86. *Pfeffer:* ref. Münch. Med. Wochenschr. 11. 1925.
87. *Prussak u. Mesz:* ref. Ztorg. f. d. ges. Chirurg. usw. 52. 1931.
88. *Puppel:* Monatsschr. f. Geburtshilfe usw. 82. 1929.
89. *v. Recklinghausen:* Rachitis u. Osteomalacie. Jena 1910.
90. *Rolleston u. Antonelli:* zit. nach Kienböck.
91. *Rosenblatt:* ref. Ztbl. f. d. ges. Chirurg. usw. 39. 1927.
92. *Rust:* zit. nach Looser.
93. *Ruttin:* zit. nach Strote.
94. *Schabad:* ref. Ztbl. f. d. ges. Gynaec. 1917 II.
95. *Scheib:* zit. nach Hart.
96. *Schiller:* Inaug. Dissertat. 1927 Berlin. Ein Beitrag zur Kasuistik seltener Erkrankungen des Skelettsystems.
97. *Schmidt, M. B.:* zit. nach K. H. Bauer.
98. *Scholz:* zit. nach Sumita und Strote.
99. *Schuchardt:* zit. nach Axhausen.
100. *Steiner:* ref. Ztorg. f. d. ges. Chirurg. usw. 44. 1928/29.
101. *Steinhäuser:* Bruns Beiträge z. klin. Chirurg. 137. 1926.
102. *Stewers:* Arch. f. Ophthalm. 95. 1918.
103. *Stevenson u. Cuthbertson:* ref. Ztbl. f. d. ges. Ophthalm. usw. 26. 1931/32.
104. *Strote:* Inaug. Dissertat. Heidelberg 1927. Ein Beitrag zu dem Kap. Osteops., blaue Skleren und Schwerhörigkeit.
105. *Sumita:* Dtsch. Ztschr. f. Chirurg. 10. 1910.
106. *Takahashi:* Graefes Arch. f. Ophthalm. 115. 1925.
107. *Tauber:* Monatsschr. f. Kinderheilkd. 36. 1927.
108. *Tüdös:* ref. Ztbl. f. d. ges. Kinderheilkd. 13. 1923.
109. *Virchow:* zit. nach Sumita und Strote.
110. *Voorhoeve:* ref. Nagel und Michelscher Jahresbericht Ophthalm. 45 Jahrg. III 1916/17.
111. *Vrolik:* De Vrucht van den Menschen van den Zoogdieren. Amsterdam 1849. Tab. 91.
112. *Walther:* Dtsch. Med. Wochenschr. 4. 1928.
113. *Weber:* ref. Ber. f. Gynaec. usw. 18. 1930.
114. *Zesas:* zit. nach Hart.

Lebenslauf.

Ich, Hans, Max, Emil Harnasch, wurde am 4. Oktober 1907 als Sohn des damaligen Militär-Intendantursekretärs Max Harnasch und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Herwig zu Stettin geboren. Ich bin evangelisch getauft. 1912 wurde mein Vater nach Berlin versetzt. Wir zogen nach Berlin-Lankwitz, wo ich von 1913—1914 die Vorschule des Gymnasiums besuchte. 1914 zogen meine Eltern nach Berlin-Lichtenrade. Hier besuchte ich das Reformrealprogymnasium bis zur Einjährigenprüfung. In den folgenden Jahren ging ich auf das Realgymnasium zu Berlin-Tempelhof, an dem ich Ostern 1927 die Reifeprüfung bestand.

Am 1. Mai 1927 trat ich in die Reichswehr ein und bewarb mich im Herbst desselben Jahres um Aufnahme in die neugeschaffene Laufbahn der Sanitäts-Offizier-Anwärter. Ich wurde angenommen und begann im Sommer-Semester 1928 mein Studium an der Universität Berlin, an der ich am 2. August 1930 mein Vorexamen bestand. Mit Ausnahme des Sommer-Semesters 1931, das ich an der Universität in Königsberg verbrachte, studierte ich in Berlin. Am 16. Dezember 1933 bestand ich hier das Ärztliche Staatsexamen.